

FACULTE de MEDECINE de PARIS

Année 1960

N°

194

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

Simone MARTIN
Née le 29 juin 1932

à

PARIS (IX°)

-:-:-

Présentée et soutenue publiquement le

1960

-:-:-

LES MEFAITS SANGUINS DES ANTIDIABETIQUES DE SYNTHESE

- A propos de deux observations rares et graves -

-:-:-

Président : M. Jean BERNARD, Professeur

FACULTE de MEDECINE de PARIS

Année 1960

N°

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

Simone MARTIN
Née le 29 juin 1932

à

PARIS (IX°)

---:---:--

Présentée et soutenue publiquement le

1960

---:---:--

LES MEFAITS SANGUINS DES ANTIDIABETIQUES DE SYNTHESE

- A propos de deux observations rares et graves -



Président : M. Jean BERNARD, Professeur

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUBIN (A.), BENARD (H.), BROcq (P.), BULLIARD (H.), CADENAT (F.),
 CHABROL (E.), CHAMPY (C.), CHEVALLIER (P.), DEBRE (R.), DONZELOT (E.),
 GASTINEL (P.), GUILLAIN (G.), HALPHEN (E.), HARVIER (P.), HAZARD (R.),
 HEUVER (G.), LANTUEJOUL (P.), LAROCHE (G.), LAUBRY (C.), LEVY-SOLAL (E.),
 LHERMITTE (J.), LIAN (C.), LOEPER (M.), MARION (G.), MATHIEU (P.),
 MOCQUOT (P.), MONDOR (H.), MONOD (R.), MOREAU (R.), MULON (P.),
 OLIVIER (E.), RICHT (C.), STROHL (A.), TANON (L.), VELTER (E.).

DOYEN Léon BINET,
 Membre de l'Institut

ASSESEUR Jean VERNE

I - PROFESSEURS

Anatomie
 Anatomie (Chaire à titre personnel)
 Anatomie pathologique
 Anesthésiologie
 Bactériologie
 Biochimie médicale
 Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports
 Biologie médicale
 Cancérologie médicale et sociale
 Clinique carcinologique (Inst. G. Roussy)
 Clinique cardiologique (Broussais)
 (Beaujon
 (Cochin
 Cliniques chirurgicales (Hôtel-Dieu
 (Saint-Antoine
 (Salpêtrière
 Clinique de chirurgie infantile et orthopédique
 (Enfants Malades)
 Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice
 (Cochin)
 Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais).
 Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec). .
 Clinique endocrinologique (Pitié)
 Clinique génétique médicale (Enfants Malades) . . .
 Clinique gynécologique (Broca)
 Clinique des maladies cutanées et syphilitiques
 (Saint-Louis)
 Clinique des maladies des enfants (Enfants Malades).
 Clinique des maladies infectieuses (Claude Bernard).
 Clinique des maladies mentales et de l'encéphale
 (Sainte-Anne)
 Clinique des maladies métaboliques (Necker)
 Clinique des maladies du sang (Broussais)
 Clinique des maladies du système nerveux
 (Salpêtrière)

MM.

CORDIER (G.)
 DELMAS (A.)
 DELARUE (J.)
 BAUMANN (J.)
 FASQUELLE (R.)
 JAYLE (M.F.)
 CHAILLEY-BERT (P.)
 FAUVERT (R.)
 BERNARD (J.)
 REDON (H.)
 MOUQUIN (M.)
 SICARD (A.)
 QUENU (J.)
 MENEGAUX (G.)
 GOSSET (J.)
 MOULONGUET (P.)
 FEVRE (M.)
 MERLE D'AUBIGNE (R.)
 GAUDART-d'ALLAINES (F. de)
 MATHEY (J.)
 DECOURT (J.)
 LAMY (M.)
 FUNCK-BRENTANO (P.)
 DEGOS (R.)
 CATHALA (J.)
 MOLLARET (P.)
 DELAY (J.)
 HAMBURGER (J.)
 MARCHAL (G.)
 AJALOUANINE (T.)

	(Broussais)	GENNES (L. de)
	(Cochin)	JUSTIN-BESANCON (L.)
Cliniques médicales	(Hôtel-Dieu)	BARIETY (M.)
	(Lariboisière)	SOULIE (P.)
	(Pitié)	DREYFUS (G.)
	(Saint-Antoine)	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologique (Bichat)		DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique		PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)		DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)		PETIT-DUTAILLIS (D.)
	(Baudelocque)	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales	(Port-Royal)	N...
	(Tarnier)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)		RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)		AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants Malades)		MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec)		BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière)		MICHAUX (L.)
Clinique de puériculture (Saint-Vincent de Paul)		LELONG (M.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)		COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)		DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)		SENEQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)		LEMAIRE (A.)
Clinique urologique (Cochin)		FEY (B.)
Electrophysiologie médicale (chaire à titre personnel)		DJOURNO (A.)
Embryologie		GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie		N...
Histologie		VERNE (J.)
Hygiène des collectivités (chaire à titre personnel)		DEPARIS (M.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)		TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive		JOANNON (P.)
Médecine du travail		DESOILLE (H.)
Médecine légale		PIEDELIEVRE (R.)
Parasitologie		GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale		COUVELAIRE (R.)
Pathologie exotique		LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée		LENEGRE (J.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (chaire à titre personnel)		MERKLEN (F.P.)
Pathologie médicale		N...
Pathologie et thérapeutique générales		GARCIN (R.)
Pharmacologie et matière médicale		CHEYMOL (J.)
Physiologie		BINET (L.)
Physiologie (chaire à titre personnel)		BARGETON (D.)
Physique médicale		DOGNON (A.)
Radiologie médicale		DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale		PATEL (J.)
Thérapeutique		BROUET (G.)

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES
ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

	MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) OLIVIER (G.)
	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) Pr. s. ch.
Anatomie pathologique	BUSSER (F.) GOUYGOU (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
	NEVOT (A.) pr. s. ch.
Bactériologie	BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) TOURNIER (P.)
	DESGREZ (P.) pr. s. ch.
Biochimie médicale	POLONOSKI (J.) m. conf. SCHAPIRA (G.) m. conf.
Biologie médicale	BOURLIERE (F.) m. conf.
Carcinologie	DENOIX (P.) MATHE (G.)
Dermato-syphiligraphie	DUPERRAT (B.)
Electro-radiologie	LEDoux-LEBARD (G.)
Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.)
	COUJARD (R.) pr. s. ch.
Histologie	MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie	CORNET (A.)
	BOYER (J.) pr. s. ch.
Hygiène	CORRE-HURST (Mme L.)
	BASTIN (R.) DUPONT (V.)
Maladies infectieuses	DEROBERT (L.) pr. s. ch.
	HADENGUE (A.)
Médecine légale	FOURNIER (E.) GUENIOT (M.)
	ALBAHARY (C.)
Médecine du travail	DAVID (M.)
Neuro-chirurgie	LHERMITTE (F.)
Neurologie	

Obstétrique	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie	BREGEAT (P.) SARAUX (H.)
Orthopédie	JUDET (R.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-laryngologie	DEBAIN
Parasitologie	BRUMPT (L.C.) pr. s. ch. CHABAUD (A.) BARCAT (J.) BINET (J.P.) CAUCHOIX (J.) CHATELIN (C.L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GERMAIN (A.) LAURENCE (G.) agr. per. LORTAT-JACOB (J.L.) LOYGUE (J.) MERCADIER PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Pathologie chirurgicale	SCHNEIDER (J.) CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LOEPER (J.) MAURICE (J.) PLAS (F.) RICHET (G.)
Pathologie exotique	AUSSANNAIRE (M.) BOUR (H.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CASTAIGNE (P.) m. conf. CATINAT (J.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) FREZAL (J.)
Pathologie expérimentale	
Pathologie médicale	

Pathologie médicale	HOUSSET (E.) LAROCHE (CL.) LESOBRE (R.) MAGREZ (C.) NICK (J.) PEQUIGNOT (H.) m. conf. ROYER (P.) WOLFROMM (R.)
Pédiâtrie-puériculture	JOSEPH (R.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.)
Pharmacologie	LEVY (Mlle J.) pr. s. ch. BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie	PARROT (J.) pr. s. ch. DEJOURS (P.)
Physique médicale	GOUGEROT (L.) m. conf.
Pneumo-phtisiologie	KREIS (B.)
Phychiâtrie	PICHOT (P.)
Psychiâtrie infantile	DUCHE (D.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Stomatologie	CERNEA (P.) CHAPUT (Mme A.) m. c. agr. GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.)
Urologie	QUENU (L.)

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS
DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent.

	MM.
Clinique chirurgicale	ABOULKER (P.) AMELINE (A.) HUGUIER (J.) LEGER (L.) OLIVIER (C.) PADOVANI (P.) POILLEUX (F.) ROUX (M.) VERNE (J.M.)

	MM.
	HAGUENEAU (J.) pr. s. ch.
	BOUDIN (G.)
	CONTE (M.)
	DOMART (A.)
Clinique médicale	MILLIEZ (P.)
	PERRAULT (M.)
	RAMBERT (P.)
	THIEFFRY (S.)
	TURIAF (J.)
Clinique neuro-rhumatologique	SEZE (S. de)
	GRASSET (J.)
	LEPAGE (F.)
Clinique obstétricale	MAYER (M.)
	MERGER (R.)
	RAVINA (J.)
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.)
	OFFRET (G.)
Clinique oto-rhinø-laryngologique	MADURO (R.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)

IV - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) pr. s. ch.
Biochimie médicale	ETTORI (J.) pr. à t. pers.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) pr. s. ch.
Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaire	Mme BEURLAND (H.)
	Mlle CHAINTREUIL (G.)
	Mlle HURE (A.)
Conservateur, chargé de la direction de la bibliothèque	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Miles DUMAITRE (P.)
	GOICHON (A-M.)
Bibliothécaires	Mme CONTET (J.)
	Miles LAURENT (H.)
	LE NOIR (G.)
	QUIEVREUX (E.)

A MES PARENTS .

A MES AMIS

A Monsieur le Professeur J. BERNARD

Professeur de Cancérologie Médicale et Sociale
à la Faculté de Médecine de PARIS

qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse,

qu'il veuille bien trouver ici
l'expression de notre respectueuse
gratitude.

A Monsieur le Docteur J. DELAFONTAINE

Médecin-Chef des Services de Médecine
de l'Hôpital de SAINT-DENIS

qui fut notre maître, et à la
mémoire duquel nous demeurons
respectueusement attaché.

A Mademoiselle le Docteur DAMIENS

qui nous a si aimablement
proposé ce sujet de travail.

A Monsieur le Professeur Agrégé ALBAHARY

qui a bien voulu nous
conseiller dans ce travail,

avec toute notre reconnaissance.

A mes MAITRES des HOPITAUX

et de la FACULTE DE MEDECINE de PARIS.

INTRODUCTION

Les antidiabétiques de synthèse constituent un progrès thérapeutique incontestable. Les sulfamides hypoglycémians et, depuis peu, les biguanidines, ont pris une place importante dans le traitement du diabète sucré pour diverses raisons, notamment leur extrême facilité d'emploi.

Les sulfamides hypoglycémians, introduits depuis quatre ans dans la thérapeutique courante, exposent, a priori, aux mêmes risques que tous les autres sulfamides. Ainsi a-t-on pu observer au début de leur emploi des accidents plus ou moins graves, heureusement rares, à une période où la posologie et les limites d'utilisation de ces produits étaient encore peu précises. La publication de plusieurs cas de réactions sévères a suscité une défiance parfois excessive à l'égard de ces médicaments. Elle a eu, du moins, le mérite d'inciter à la prudence et de conduire à une surveillance plus étroite des malades en traitement.

Malgré l'expérience acquise, on signale encore, de temps à autre, un cas malheureux, qu'une meilleure connaissance des réactions secondaires possibles aurait peut-être permis d'éviter. Les méfaits des sulfamides antibactériens sont bien connus. Des accidents comparables ont été rapportés après traitement par les sulfamides à effet diurétique ou hypoglycémiant. Parmi ces réactions secondaires, les accidents sanguins, s'ils ne sont pas, à beaucoup près, les plus fréquents, occupent une place importante parce qu'ils sont parfois sérieux et même, de temps en temps, irréversibles. Il nous a paru intéressant de donner un aperçu de cette forme particulière d'accident, à la lumière des connaissances acquises avec les sulfamides antibactériens, à propos de deux observations recueillies à l'Hôpital de Saint-Denis, grâce à l'obligeance de Mlle le Docteur DAMIENS.

Certes, le problème de la prévention des réactions médicamenteuses est parfois bien difficile à résoudre. Les manifestations purement toxiques dues à une posologie excessive sont aisément évitables. Mais, il n'est pas toujours facile de prévoir une réaction liée à une intolérance, qu'elle soit ou non de mécanisme allergique, succédant à des doses infra-toxiques, dans des délais variables, et dans des circonstances très diverses.

Une surveillance médicale attentive doit s'efforcer de découvrir à temps les symptômes, souvent très discrets, qui permettent de prévoir un accident. Il faut bien admettre que, dans la pratique médicale courante, ces conditions ne sont pas toujours simples et que la surveillance d'un malade atteint d'une affection chronique traitée pendant des années, est forcément moins étroite que celle d'un sujet atteint d'une affection aiguë ou très brève. Or, l'usage des sulfamides hypoglycémians doit être régulier et prolongé peut-être indéfiniment. Il est permis de se demander si les risques encourus ne sont pas accrus par la longue durée du traitement. Dans ces conditions, il est bien difficile de fixer la périodicité des examens de contrôle, dans l'ignorance où nous sommes du moment où le médicament risque de déterminer des troubles, alors qu'il s'avérerait sans effet nocif depuis longtemps.

Au cours de ce travail, nous passerons en revue les divers troubles sanguins que l'on peut observer lors du traitement sulfamidé du diabète, après un bref rappel des accidents hématologiques déjà connus, rencontrés au cours de la sulfamidothérapie antibactérienne. Nous tenterons de tirer quelques conclusions pratiques, visant surtout à la prévention de ces accidents.

SULFAMIDES HYPOGLYCEMIANTS

- GÉNÉRALITÉS -

COMPOSITION CHIMIQUE

Les sulfamides sont des aminosulfonamides, le premier de la série étant le 1.162 F., ou sulfanilamide.

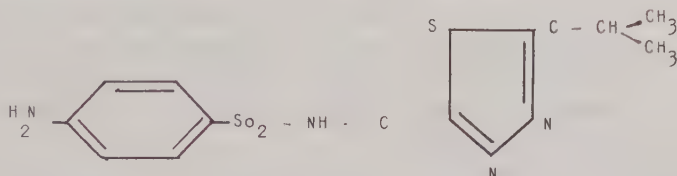


Para-amino-benzène-sulfamide : 1.162 F

Les sulfamides antibactériens sont obtenus par substitution sur la fonction amine, ou plus souvent sur le groupement NH_2 de la fonction amide.

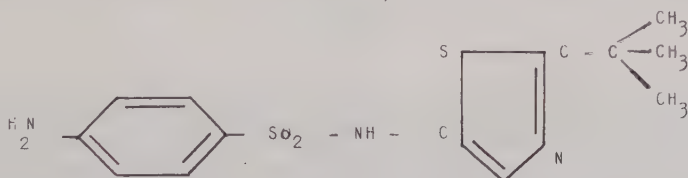
Les sulfamides hypoglycémiantes appartiennent à deux catégories de substances :

a) - les dérivés du para-amino-benzène-sulfamido-thiodiazol dont le 2.254.RP est le chef de file :



Para-amino-benzène-sulfamido-isopropyl-sulfathiazol : 2.254.RP

Le 2.259.RP, ou glybuthiazol (Glypasol) ne diffère du précédent que par substitution du radical tertio-butyl au groupement isopropyl.

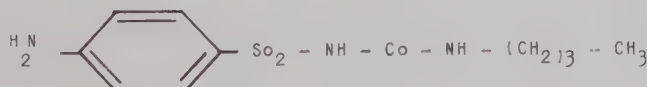


Para-amino-benzène-sulfamido-tertio-butyl-thiodiazol : 2.259 RP

b) - Les sulfonylurées dont les mieux connues sont :

1) - la glybutamide, ou carbutamide, ou BZ.55
(Glucidoral, Invenol, Nadisan).

Comme les produits précédents, le BZ.55 possède une fonction amide en position para sur le noyau benzénique.



N_I (para-amino-benzène-sulfonyl) N₂-butylurée : BZ.55

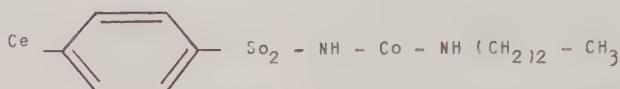
- 2) - la tolglybutamide, ou tolbutamide, ou D.860
(Dolipol, Rastinon, Artosin, Orinase)



N_I (para-méthyl-benzène-sulfonyl) N₂-butylurée : D.860

- 3) - le K.386 ou I-cyclohexyl-3p-toluène-sulfonylurée un des derniers venus avec le produit suivant,

- 4) - la chlorpropamide ou P. 607



I (para-chloro-benzène-sulfonyl) -3-propyl urée : P.607

Le D.860 et la chlorpropamide ne possèdent pas de fonction amine en position para; celle-ci est remplacée par un groupement méthyl dans le D.860, un atome de chlore dans la chlorpropamide. Ces deux produits ne sont donc pas à proprement parler des "sulfamides" au sens précis du terme.

Le K.386, très voisin du D.860, en diffère par la substitution d'un radical cyclohexyl au radical butylurée.

Actuellement, le 2.259RP., le BZ.55 et le D.860 ont fait l'objet d'une étude clinique étendue. Le K.386 et la chlorpropamide sont d'introduction très récente en thérapeutique, et leurs effets sont encore mal connus.

Résorbés au niveau de l'intestin, les sulfamides s'éliminent dans les urines, en partie à l'état libre, en partie sous forme acétylée (dont l'insolubilité explique la formation de concrétions urinaires, cause d'hématurie). L'élimination du produit est d'autant plus lente qu'il s'acétyle plus fortement dans l'organisme.

Les chiffres indiquant le comportement des principaux sulfamides hypoglycémiants dans l'organisme, employés aux doses usuelles, sont rassemblés dans le tableau N° 1.

Tous ces médicaments ont une posologie du même ordre, sauf la chlorpropamide qui est prescrite à des doses un peu plus faibles, et leur activité thérapeutique se manifeste pour des concentrations sanguines variables.

Produit	Doses usuelles par 24 h.	Gonc. sanguine maxima	Taux sanguin efficace	Degré d'acéty- lation	Excrétion urinaire totale
BZ.55 (glybutamide)	0,50 à 2 g	3 heures	6 à 8 mg %	8 à 10 %	3 à 5 jours
D. 860 (tolglybutamide)	0,50 à 2 g	3 heures	8 à 18 mg %	presque nul	10 heures
2.259 R.P (glybutiazol)	0,50 à 2 g		5 à 10 mg %	id.	24 à 48 heures
K. 386	0,50 à 2 g	18 heures	15 mg %		24 heures
P. 607 (chlorpropamide)	0,10 à 0,30 g	12 heures	6 à 8 mg %		5 à 6 jours

TABLEAU N° 1

Le D.860 est rapidement éliminé de l'organisme, alors que le BZ.55 et la chlorpropamide ont une élimination lente. Le BZ.55 subit une réabsorption tubulaire importante et conserve avec une prise quotidienne unique une concentration sanguine efficace prolongée. Après un traitement de six jours à la dose de 2 g. par jour, il faut attendre encore 6 jours pour que le médicament disparaisse complètement de l'organisme. Mais cet effet retard peut être gênant lorsque survient une réaction secondaire, celle-ci ne pouvant être immédiatement influencée par la suspension du médicament. On peut se demander aussi dans quelle mesure cette action "dépôt" ne favorise pas une accumulation, même minime du produit dans certains tissus, en particulier dans les organes hématopoïétiques.

Ainsi, les sulfamides hypoglycémiantes utilisés jusqu'à présent ne possèdent ni la même structure, ni le même métabolisme. Les uns sont des amino-sulfonamides, donc des sulfamides "vrais"; à ce groupe appartient le BZ 55 d'élimination lente. Les autres sont des sulfonamides, ne possédant pas de fonction amine en position para; à ce groupe appartient le D. 860, d'élimination rapide.

Il est permis de se demander si ces différences ont une répercussion sur la fréquence, voire la nature des accidents observés. Nous verrons que cette différence est réelle.

RÉACTIONS SECONDAIRES A LA SULFAMIDOTHÉRAPIE

FRÉQUENCE RELATIVE DES ACCIDENTS SANGUINS

a) - Sulfamides antibactériens

Il est assez difficile de donner une idée d'ensemble de la fréquence des réactions secondaires à la sulfamidothérapie. Ainsi, pour les sulfamides antibactériens, le pourcentage de ces réactions varie, suivant les statistiques, de 50% à 0,5% !

En réalité, la fréquence et la sévérité de ces réactions médicamenteuses dépend de nombreux facteurs. La composition chimique du produit joue un grand rôle : d'après LEHR (46), les sulfapyridines donnent des troubles digestifs dans plus de 50% des cas, le sulfathiazol et ses dérivés déterminent des réactions de sensibilisation dans plus de 11% des cas. Il semble d'ailleurs d'après l'enquête faite par KUTSCHER et Coll., en 1953, (45), que les produits sulfamidés les plus récents, comme la gantrisine par exemple, sont très peu toxiques mais donnent très souvent lieu à des phénomènes de sensibilisation. L'augmentation de la durée ou des doses tend à accroître la fréquence et la sévérité des accidents ; l'âge du sujet, l'état des émonctoires, en particulier du rein, interviennent également. Enfin, les antécédents de manifestations de type allergique, les administrations répétées du produit augmentent beaucoup le risque d'apparition de réactions de sensibilisation.

Les réactions secondaires observées avec les sulfamides antibactériens sont multiples et polymorphes. Certaines sont presque toujours bénignes : réactions fébriles ou cutanéomuqueuses, généralement de type allergique, troubles gastro-intestinaux ou nerveux. D'autres risquent d'être sévères ; ce sont les accidents rénaux, hépatiques et sanguins.

La place occupée par les accidents sanguins est, elle aussi, très difficile à déterminer, les résultats publiés étant très variables suivant les produits et les auteurs. KUTSCHER et Coll. ont fait une revue générale de la littérature de 1951 à 1953 ; les chiffres qu'ils rapportent permettent de donner un ordre de grandeur approximatif, sans qu'on puisse accorder une valeur excessive à ces résultats, qui ne correspondent pas à des cures médicamenteuses standardisées, ni à une population de malades comparables. Les pourcentages d'accidents hématologiques observés avec la sulfanilamide, la sulfadiazine, le sulfathiazol et la gantrisine sont réunis dans le tableau N° 2 .

Les auteurs sont par contre unanimes à reconnaître la gravité des accidents sanguins qui sont peut-être la catégorie d'accidents dûs aux sulfamides où la léthalité est la plus forte. Sur 38 cas mortels rassemblés dans la thèse de DUCHATEL (23) en 1940, 19 cas, soit 50%, sont consécutifs à des complications d'ordre hématologique. A. PARRA, dans sa thèse, en 1942 (54), a réuni 199 observations d'accidents sanguins apparus au cours de traitements par les sulfamides ; 38 de ces cas furent mortels, dont 10 par agranulocytose. Ce dernier accident est le seul qui soit vraiment redoutable. Son pronostic est sévère : sur 42 cas publiés dans la littérature en 1941, 30 avaient eu une issue fatale.

Produit	Sulfanilamide	Sulfadiazine	Sulfathiazol	Gantrisine
Nombre de malades étudiés	14.573	15.852	12.863	2.010
Anémie	0,48 %		22 %	
Anémie hémolytique	0,43 %	0,08 %	0,09 %	0,10 %
Eosinophilie				0,15 %
Hyperleucocytose	0,01 %	0,02 %	0,02 %	
Leucopénie	0,38 %	1,15 %	0,71 %	0,70 %
Leucopénie sévère Agranulocytose	0,17 %	0,01 %	0,06 %	0,15 %
Thrombocytopénie Purpura	0,01 %			

TABLEAU N° 2

ACCIDENTS SANGUINS DE LA SULFAMIDOTHERAPIE, d'après KUTSCHER et Coll.*b) - Sulfamides hypoglycémiants*

La fréquence des réactions secondaires au cours de la sulfamidothérapie du diabète varie légèrement suivant le produit considéré.

Avec le D. 860, les manifestations secondaires nécessitent l'arrêt du traitement chez moins de 1% des malades traités.

Avec le BZ.55, la proportion est un peu plus forte, variant de 1 à 10% suivant les auteurs. Ainsi, CAMERINI-DAVALOS et Coll. (19) estiment que 9,2% des sujets traités font une réaction médicamenteuse. Pour KIRTLEY (42), dont la statistique porte sur 7.000 malades, cette fréquence est de 5,36%.

Les manifestations secondaires sont, dans l'ensemble, du même type que celle observées avec les autres sulfamides, hormis les cas d'hypoglycémie, d'action antithyroïdienne, ou d'effet "antabus", qui sont bien spéciaux aux sulfonylurées.

Pour le BZ.55, les réactions se répartissent comme l'indique le tableau N° 3, où les résultats publiés par KIRTLEY en 1957 sont mis en parallèle avec deux statistiques concernant les sulfamides antibactériens.

	Sulfamides antibactériens		BZ.55 (Glybutamide)
	d'après DUCHATEL	d'après KERWICK	d'après KIRTLEY
Réaction fébrile	6 à 15 %		1 %
Manifestations cutané-muqueuses	7,2 %	0,1 %	1,15 %
Troubles gastro-intestinaux	7,2 %		0,1 %
Ictère	7,2 %		1,15 %
Accidents urinaires	9 %		0,25 %
Accidents sanguins		1 %	1 %

TABLEAU N° 3

Les réactions cutané-muqueuses de type allergique sont dans l'ensemble les plus fréquentes, qu'il s'agisse du BZ.55 (de 1 à 3% des malades traités) ou du D.860 (environ 0,50%).

Selon KIRTLEY, les accidents sanguins surviennent chez 1% des malades traités par le BZ.55. Ils se répartissent de la manière suivante :

anémie aiguë	6
éosinophilie	2
leucopénie, agranulocytose	58
aplasie médullaire	1
thrombocytopénie	2
purpura	2
méthémoglobinémie	1

soit un total de 71 accidents sanguins sur 7.000 malades. Sur un ensemble de 8 cas mortels, 1 seul fut secondaire à une hémopathie (aplasie médullaire).

Parmi les nombreuses observations publiées de 1956 à 1959, nous avons noté :

leucopénie avec taux de G.B. inférieur ou égal à 3.000 par mm ³	50
leucopénie avec taux de G.à. compris entre 3.000 et 4.000 par mm ³	36
éosinophilie	69
agranulocytose	14
pancytopénie	4
leucose	1
anémie	7
thrombocytopénie	27
purpura thrombocytopénique	13

soit un total de 222 réactions hématologiques plus ou moins sévères sur environ 11.000 malades (soit 2,01%).

Il est impossible d'accorder une valeur absolue à de tels résultats qui ne concernent que des cas publiés dans la littérature et dont, en général,

les observations les plus sévères sont seules rapportées avec précision. L'importance de l'atteinte globulaire n'est pas toujours indiquée, lorsqu'elle est minime; dans ces cas, les chiffres que nous avons trouvés correspondent certainement à un minimum.

Dé même, il n'est pas toujours possible de dire quel est l'antidiabétique responsable, beaucoup d'auteurs publiant conjointement les résultats obtenus avec plusieurs produits. Ces chiffres permettent cependant de donner une idée d'ensemble et de voir quelles lignées sanguines sont particulièrement touchées.

Parmi ces 222 accidents hématologiques plus ou moins fâcheux, 11 furent mortels, dont 9 par agranulocytose. Les cas d'atteinte hématologique sévère sont plus souvent imputables au BZ.55 qu'au D.860. Ce dernier n'est responsable que de 9 cas de leucopénie avec chute du nombre des globules blancs au-dessous de 3.000 et d'un seul cas de pancytopénie. Si l'on tient compte du fait que la statistique de KIRTLEY ne porte que sur des malades traités par le BZ.55, on voit que la majorité des réactions hématologiques sérieuses sont secondaires à son administration.

LÉS ACCIDENTS SANGUINS DES SULFAMIDES ANTIBACTÉRIENS

A - ATTEINTE DE LA SÉRIE ROUGE

a) - Une anémie plutôt hypochrome, latente

et sans gravité, avec réaction érythroblastique dans la moëlle osseuse. a parfois été signalée. Elle se répare spontanément après l'arrêt du traitement.

b) - Les anémies à tendance aplastique

paraissent tout à fait exceptionnelles. Les rares cas d'anémie aplastique sévère observés sont généralement associés à une aplasie médullaire totale, avec atteinte simultanée des trois séries rouge, blanche et mégacaryocytaire.

c) - Les anémies hémolytiques aiguës

sont plus fréquentes chez l'enfant et après sulfapyridine. Ce sont des accidents précoces, survenant dès les premiers jours du traitement. La chute brutale des globules rouges à 2.000.000 par mm³ environ est rapidement compensée par une érythroblastose médullaire et sanguine, avec parfois hyperleucocytose considérable. La guérison est de règle; néanmoins, quelques cas mortels avec anurie ont été signalés.

La brutalité et la précocité de ces accidents, qui apparaissent dans les premiers jours du traitement, même après des doses modérées de médicament, évoquent plus une réaction d'intolérance qu'une intoxication.

d) - Les polyglobulies et les érythroblastoses

Beaucoup plus rare que l'anémie, une légère polyglobulie est une découverte d'examen systématique.

Une hyperplasie intense des cellules jeunes de la série rouge se produit parfois au cours des anémies hémolytiques. Ces poussées d'érythroblastose, toujours secondaires à une anémie brutale n'ont ni l'aspect, ni le pronostic de la maladie de DI GUGLIELMO.

e) - La méthémoglobinémie

B - ATTEINTE DE LA SÉRIE BLANCHE

a) RÉACTIONS MINIMES

1) - Leucopénies

La formule sanguine des malades traités par les sulfamides est fréquemment modifiée dans le sens d'une leucopénie transitoire, avec ou sans neutropénie. Ces leucopénies sont minimales et sans traduction clinique dans la grande majorité des cas. La leucocytose revient rapidement à la normale, souvent même sans arrêt du traitement, avec parfois apparition de formes jeunes, myélocytes et métamyélocytes, dans le sang périphérique. Parallèlement, il peut exister une éosinophilie discrète, qui va souvent de pair avec une éruption cutanée de type allergique, sans qu'il y ait de rapport entre l'intensité des réactions cutanées et l'importance de la leucopénie.

La chute du taux des globules blancs survient à une date variable, vers le quinzième jour du traitement ou en fin de cure, pouvant se prolonger ou même s'accroître après la fin du traitement, comme si le produit avait alors une action cumulative et retardée. Certains auteurs ont montré que les traitements discontinus, même à petites doses, tendaient à favoriser les leucopénies persistantes.

La moëlle osseuse, lorsqu'elle est étudiée, est pratiquement toujours normale dans ces cas.

Ces leucopénies sont diversement interprétées par les auteurs qui pensent à une destruction des globules blancs dans le sang périphérique, ou à un effet toxique sur la moëlle, tout en laissant une large part aux prédispositions individuelles.

2) * Eosinophilie

Une éosinophilie peut apparaître, d'après KUTSCHER, chez 2 à 3% des malades traités. Elle est habituellement modérée, le taux des éosinophiles restant inférieur à 10%. Assez souvent, une éosinophilie accompagne une éruption cutanée; mais une éruption limitée n'est pas toujours accompagnée d'éosinophilie, et réciproquement.

3) - Une hyperleucocytose modérée

est possible, en dehors de toute étiologie infectieuse, ce qui n'est pas toujours facile à prouver au cours de ces traitements antibactériens.

b) RÉACTIONS SÉVÈRES

1) - Leuco-neutropénies graves et syndromes agranulocytaires

L'apparition d'une leuco-neutropénie grave, au maximum d'une agranulocytose, est une éventualité redoutable au cours de toutes les sulfamidothérapies. En 1943, PERRAULT signalait une centaine de cas d'agranulocytose, avec près de 40 cas mortels. Le nombre de ces accidents est faible, il est vrai; si l'on tient compte de la grande diffusion que les sulfamides avaient il y a quinze ans. En 1956, KERWICK (41) insistait encore sur le fait qu'environ 1% des sujets traités par les sulfamides peuvent faire une leucopénie grave ou une agranulocytose.

Les fortes doses de médicament (de 40 à 50 g. selon les produits), les traitements prolongés, dépassant une durée de quinze jours, les cures répétées semblent jouer un rôle favorisant. C'est entre le sixième et le trente cinquième jour du traitement que l'agranulocytose apparaît le plus volontiers, mais elle peut ne survenir qu'après l'arrêt du médicament.

Une agranulocytose pure, type maladie de SCHULTZ, paraît tout à fait exceptionnelle. Le plus souvent, il s'agit d'une insuffisance médullaire globale, c'est-à-dire d'une pancytopenie, car les deux autres lignées sanguines sont plus ou moins profondément touchées, en même temps ou après un certain délai. Ainsi, peuvent être associés :

- une hypo ou agranulocytose et une anémie, avec ou sans signes de réparation sanguine.

- une hypo ou agranulocytose et un purpura, avec diminution des plaquettes dans le sang et disparition des mégacaryocytes dans la moëlle osseuse.
- au maximum, une véritable pancytopenie, où les trois éléments agranulocytaires, anémique et hémorragique se trouvent réunis.

L'aspect de la moëlle osseuse varie beaucoup selon les cas. Aucun tableau clinique ne permet de prévoir ce que l'on découvrira à la ponction sternale. En effet, pour le même tableau, on trouvera :

- tantôt, une moëlle pauvre ou même désertique, d'une incontestable gravité. Il s'agit là d'un véritable syndrome toxique.
- tantôt, un frottis presque normal, ou même une grande richesse cellulaire, avec prédominance de formes jeunes.

2) - Réactions hyperplasiques de la série blanche

a) Les réactions leucémoïdes

Une augmentation importante et isolée du nombre des leucocytes, pouvant dépasser 70.000 G.B. par mm³, apparaît parfois après arrêt du traitement sulfamidé, à la convalescence. Ces cas de stimulation isolée de la leucopoïèse sont tout-à-fait exceptionnels.

La plupart des hyperleucocytoses avec passage de cellules jeunes dans le sang périphérique, sont secondaires à une anémie hémolytique aiguë. Les globules blancs peuvent alors s'élever à un taux de 50.000 ou 60.000 par mm³. L'hyperplasie médullaire est modérée, et la prolifération cellulaire reste toujours normale.

On peut encore voir des réactions hyperplasiques intenses de la série blanche, lorsque guérissent les agranulocytoses, surtout celles qui semblent de nature allergique et qui presque toutes guérissent, cédant parfois dans les 24 heures. Il se produit alors une crise leucocytaire compensatrice, véritable réaction leucémoïde, avec passage de formes jeunes dans le sang et hyperplasie myéloïde dans la moëlle osseuse. L'évolution est toujours rapidement favorable.

b) L'existence d'une véritable leucose faisant suite à un traitement sulfamidé est encore incertaine, quoiqu'une ou deux observations troublantes aient été publiées. Dans ces cas apparaissent dans le sang périphérique et la moëlle osseuse les atypies cellulaires qui caractérisent n'importe quelle leucose aiguë d'apparence cryptogénétique.

C - ATTEINTE DES PLAQUETTES

a) Les purpuras aigus thrombocytopéniques

sont peu fréquents et généralement bénins. Dans la grande majorité des cas, ils sont limités à une ébauche de purpura cutané, avec chute importante du taux des plaquettes, dont le chiffre est souvent inférieur à 30.000 par mm³, mais revient à la normale en quelques jours, dès l'arrêt du traitement.

Ces purpuras sont rarement toxiques. Ils apparaissent surtout après des traitements de courte durée, à petites doses, souvent interrompus et repris. Ils sont souvent accompagnés de signes cliniques de type allergique, fièvre, arthralgies, prurit, érythèmes divers.

Rarement ils se compliquent d'hémorragies viscérales, cédant rapidement aux transfusions. Un cas récent de ce type à la gantrisine a été rapporté par GREEN et Coll. (33).

Au cours des pancytopénies sévères, l'atteinte de la série plaquettaire est habituelle, le syndrome restant souvent assez discret.

b) Quelques cas de purpuras sans modification du nombre des plaquettes ont été signalés.



Ainsi, toutes les lignées sanguines peuvent être plus ou moins sévèrement atteintes au cours des traitements par les sulfamides antibactériens. Le risque d'accidents graves, en particulier d'agranulocytose, justifie les précautions prises au cours de cette thérapeutique, cherchant à surveiller étroitement les malades sur le plan hématologique, à prescrire des doses moins fortes, en traitements moins prolongés. Les cures discontinues restent toujours difficiles à éviter, d'autant plus qu'il s'agit de produits d'utilisation courante. En même temps, la réduction de l'emploi des composés anciens, plus toxiques, remplacés par des sulfamides mieux tolérés et de faible toxicité, ont permis de réduire considérablement la fréquence des réactions sévères, en particulier des troubles sanguins. Ceci explique sans doute le regain actuel de la thérapeutique sulfamidée.

ACCIDENTS SANGUINS DES SULFAMIDES HYPOGLYCEMIANTS

L'apparition des antidiabétiques oraux en 1956 vint encore élargir le champ d'application des sulfamides, tout en posant le problème particulier d'une sulfamidothérapie à long terme, dont les méfaits tardifs étaient impossibles à prévoir à l'usage des autres sulfamides.

Bien qu'expérimentalement les sulfamides hypoglycémiantes soient doués d'une très faible toxicité, et dépourvus chez l'animal de tout effet dépressif sur le sang et la moëlle osseuse, les contrôles hématologiques effectués chez les diabétiques en traitement ne tardèrent pas à montrer que ces produits pouvaient avoir une action fâcheuse sur le sang, et en particulier sur la série blanche. La publication d'accidents sévères imputables à l'un des premiers produits utilisés, décida certains médecins anglo-saxons à abandonner l'expérimentation du médicament responsable.

Depuis lors, d'autres substances ont été synthétisées et expérimentées. Nous avons pensé intéressant de faire une étude comparative des méfaits sanguins éventuels de ces différents médicaments, à propos de deux observations graves et complexes : l'une d'agranulocytose, l'autre d'anémo-leucopénie avec prolifération érythroblastique intense dans la moëlle osseuse, apparues au cours d'un traitement par les sulfamides hypoglycémiantes.

A - ATTEINTE DE LA SÉRIE ROUGE

a) - Les anémies bénignes

Une anémie normochrome ou hypochrome minime peut apparaître plus ou moins précocement au cours d'un traitement anti-diabétique oral, BZ 55 et D. 860 étant le plus souvent en cause. Presque toujours latente, l'anémie est une découverte d'examen systématique. Le chiffre globulaire revient rapidement à son taux antérieur, souvent même sans arrêt du traitement.

Parmi 80 sujets traités par le BZ 55, R. BOULIN (9), a observé un cas d'anémie avec chute du taux des globules rouges de 4.120.000 à 2.990.000. Dans les observations publiées jusqu'à présent, nous n'avons relevé que 7 cas d'anémie notable; il semble donc que les sulfonylurées n'aient que peu d'effet sur les G.R. Cependant, CAMERINI-DAVALOS et Coll. (19) signalent un cas d'anémie sévère mais au cours d'un syndrome pseudo-grippal.

BRULL et BRAKIER (17) rapportent le cas d'une malade de 66 ans, diabétique depuis 6 ans, et qui reçoit pendant 4 mois 3 comprimés, soit 1,50 g., puis 2 comprimés, soit 1 g. de BZ 55. La glycémie s'étant élevée, la dose quotidienne est portée alors à 3 comprimés pendant quelques jours; ce qui entraîne l'apparition d'un coma hypoglycémique, avec troubles rénaux : oligurie, hématurie, hyperazotémie. La numération globulaire révèle une anémie hypochrome, avec 2.850.000 G.R., 9,6 g. % d'hémoglobine et une hyperleucocytose à 11.500 G.B., avec neutropénie relative (Poly-Neutro : 35%; Poly.Eosino : 3%; Poly.Baso : 0,50%; Lympho : 58%; Mono. : 3%).

b) - Il n'a pas été signalé, à notre connaissance, de véritable anémie aplastique après sulfamidothérapie antidiabétique. Cet accident est d'ailleurs tout-à-fait exceptionnel, même avec des produits sulfamidés réputés plus agressifs que les hypoglycémiants de synthèse vis-à-vis des globules rouges.

c) - Anémie hémolytique

Les accidents d'hémolyse aiguë paraissent extrêmement rares au cours des traitements par les sulfamides hypoglycémiants. CAMERINI-DAVALOS et Coll. (19) en ont observé un cas après BZ 55, qui paraît être l'unique observation de ce type publiée jusqu'à présent. Il s'agit d'une femme de 58 ans, diabétique depuis 10 ans, traitée par le glybutamide (BZ 55). A la quatrième semaine du traitement sulfamidé, apparaît un ictère franc, avec légère altération des tests fonctionnels hépatiques. A ce moment, rien n'évoque un processus hémolytique. Quelques jours plus tard, la malade est apyrétique, son état général paraît satisfaisant lorsque, brusquement, elle tombe dans le coma. Une anémie hémolytique sévère apparaît, entraînant la mort en quelques heures. L'autopsie révèle une hépatite avec multiples zones de nécrose dans le parenchyme hépatique, une néphrite d'un degré tel que, selon l'anatomo-pathologiste, l'insuffisance rénale rénale semble bien être la cause principale de la mort.

d) - Les sulfamides hypoglycémiants n'ont pas été signalés jusqu'à présent comme capables d'exercer une stimulation de la médullopœïèse vraiment caractérisée. Des auteurs allemands, STICH, MARX et ERHART (65) ont vu apparaître chez deux malades, au cours d'un traitement par le D. 860, une poussée réticulocytaire en dehors de toute anémie : le taux des réticulocytes s'est élevé à 35 et 40%. Mais ils ne pensent pas qu'il s'agisse là d'une réaction au D. 860. Les mêmes auteurs ont étudié le myélogramme de 10 malades soumis au même traitement; ils n'ont observé aucune modification notable de l'érythropœïèse sous l'effet du produit, même dans les cas où il existait avant traitement une augmentation des érythroblastes jeunes dans la moëlle osseuse. Mais cette statistique est bien limitée pour permettre de généraliser.

e) - Il est rare de retrouver de la méthémoglobine dans le sang des malades traités par les sulfamides hypoglycémiants. Un seul cas sur 7.000 malades traités par le BZ 55 est signalé par KIRTLEY.

Dans la grande majorité des cas, les sulfamides hypoglycémiants ont donc une action modérée, souvent négligeable sur les globules rouges. Exceptionnellement, une anémie sérieuse, voire un syndrome hémolytique, peuvent s'intégrer dans un tableau clinique complexe d'interprétation difficile.

B - ATTEINTE DES GLOBULES BLANCS

Les globules blancs sont les éléments figurés du sang le plus souvent modifiés par les sulfamides hypoglycémiants. La leucopénie est l'anomalie la plus courante. Dans les articles que nous avons pu consulter, nous avons relevé une leucopénie inférieure ou égale à 4.000 G.B. chez 0,78% des malades traités et étudiés sur le plan hématologique (de ces chiffres sont exclus, bien entendu, les nombreux cas de leucopénie signalés sans être chiffrés).

Schématiquement, on peut opposer les modifications minimales qui sont fréquentes, précoces et bénignes, aux réactions plus sévères, plus tardives, et plus rares, parmi lesquelles les syndromes agranulocytaires feront l'objet d'une étude particulière.

a) MANIFESTATIONS MINIMES

1) - Leucopénie

Rares sont les auteurs qui n'ont pas observé une leucopénie discrète dans les premiers jours du traitement, quel que soit le produit utilisé.

La diminution du chiffre des G.B. est de l'ordre de plusieurs centaines, parfois de 1.000 à 2.000 G.B. Elle est habituellement globale, mais peut prédominer soit sur les polynucléaires, soit sur les mononucléaires.

Elle est fréquente, et plusieurs auteurs ont constaté un léger fléchissement du taux des leucocytes chez presque tous leurs malades en début de traitement. Sur 80 malades traités par le BZ 55, R. BOULIN et Coll. (11) ont observé une baisse des leucocytes dans environ 60% des cas et DEROT (20), dans 36% des cas.

Ces leucopénies sont presque toujours précoces, survenant au cours des deux premières semaines du traitement. Les fortes doses de charge qui atteignaient parfois 6 g. par jour, sont certainement responsables d'un grand nombre de ces leucopénies, observées aux premiers temps de l'usage des sulfamides hypoglycémiants. Ces manifestations sont moins fréquentes avec les doses modérées utilisées actuellement (au maximum 2 g. par jour).

Ces troubles sont bénins, se réparant spontanément, même si le traitement est poursuivi, ce qui est fréquent.

Bien qu'elle soit plus ou moins contemporaine des manifestations d'intolérance cutanée ou générale, la réduction du taux des G.B. est, en règle, isolée. Aucun signe clinique ne l'accompagne; elle est une découverte d'examen systématique. Parfois, la leucopénie est associée à une éosinophilie ou à une diminution du taux des plaquettes; nous avons trouvé cette dernière éventualité signalée 10 fois sur 86. Ces troubles sont sans gravité particulière, lorsque le traitement est interrompu.

Un taux un peu faible des globules blancs au départ ne favorise pas toujours l'effet leucopéniant des sulfamides antidiabétiques. Bien souvent, dans ces cas, le chiffre des leucocytes reste inchangé, ou même revient à la normale en cours de traitement. Inversement, un malade ayant une hyperleucocytose au début du traitement, peut devenir leucopénique ultérieurement.

2) - Eosinophilie

Une éosinophilie modérée, de 4 à 10%, est retrouvée avec une fréquence variable suivant les auteurs. Rarement isolée, elle va généralement de pair avec des manifestations de type allergique: prurit, éruptions cutanées diverses. Tous les sulfamides hypoglycémiants peuvent en donner. UHRY (74) ayant utilisé BZ 55, D.860, 2.259 RP chez 367 malades, a constaté une poussée éosinophile dans plus de 12% des cas. Le taux des éosinophiles variait de 3 à 5%. La réaction était précoce, apparaissant du 4ème au 12ème jour du traitement, et disparaissant très vite, malgré la poursuite de celui-ci.

KLOTZ et Coll. (44) ont observé chez un de leurs malades une éosinophilie isolée à 17%, qui disparut à l'arrêt du BZ 55, pour réparaître lors de la reprise itérative de la drogue.

Une éosinophilie élevée est souvent enregistrée lorsque se répare une leucopénie sévère, surtout lorsque les circonstances d'apparition évoquaient un mécanisme de type allergique.

3) - Une hyperleucocytose avec polynucléose

Est parfois signalée en cours de traitement, en dehors de toute cause infectieuse. Mais, il n'est pas toujours facile d'écarter la responsabilité d'une infection latente.

b) MANIFESTATIONS SÉRIEUSES

1) - Leucopénies importantes

A côté des leucopénies où la diminution des leucocytes reste minime, il est assez fréquent de constater une leucopénie plus marquée, le taux des G.B. ne dépassant pas 3.000 par mm³. Sur 86 cas de leucopénie signalés dans la littérature, 50 répondent à un taux inférieur à 3.000 G.B. Dans ces cas, la chute des leucocytes est globale ou prédomine sur les polynucléaires, et ces cas présentent une transition vers les agranulocytoses.

D'apparition silencieuse et inopinée, la chute globulaire survient toujours, lorsqu'elle est importante, après un certain délai, vers le trentième jour de traitement, et même après plusieurs mois d'administration du produit, qui était jusque-là parfaitement toléré.

Lorsque les troubles s'installent, la quantité de sulfamide ingéré varie d'une quarantaine à plusieurs centaines de grammes, pour une dose quotidienne toujours modérée, de l'ordre de 0,50 à 1,50 g. Il ne semble pas que les fortes doses initiales prédisposent particulièrement le malade à faire une leucopénie tardive.

Généralement isolées, les modifications de la leucocytose sont une découverte d'examen sanguin systématique. Quelquefois, une réaction cutanée ou fébrile attire l'attention; ainsi, RIDOLFO et KIRTLEY (60) décrivent le cas d'un malade dont la leucopénie à 1.900 G.B. a été découverte à l'occasion d'une dermatose, survenue après 3 mois de traitement par le BZ.55 à la dose quotidienne de 1g. La biopsie cutanée a montré les altérations histologiques habituelles au cours des éruptions d'origine allergique. Onze jours après l'arrêt du traitement, tout était rentré dans l'ordre, après une éosinophilie passagère.

Dans la plupart des cas, le taux des leucocytes revient rapidement à un chiffre normal, si le traitement est immédiatement interrompu. Mais parfois, la baisse du taux des leucocytes persiste encore longtemps après l'arrêt du traitement, surtout lorsqu'il s'agit du BZ.55, peut-être parce que ce produit s'élimine lentement. Dans un cas signalé par DEROT (20), une leucopénie prolongée pendant une quinzaine de jours s'accompagnait d'une sulfamidémie encore appréciable. Un malade de KLOTZ (44) avait encore trois mois après l'arrêt du BZ.55, une leucopénie à 2.400 G.B., sans granulopénie ni modification du médullogramme.

Les cures répétées de sulfamides favorisent particulièrement les phénomènes d'intolérances. Lorsque les sulfamides hypoglycémiantes sont administrés de cette manière, ce qui paraît assez fréquent, les réactions secondaires, quand elles surviennent, associent souvent manifestations hématologiques et cutanées. Un malade de KIRTLEY (43) a fait une éruption cutanée avec leucopénie, après deux courtes cures de BZ.55 à 10 jours d'intervalle. Le produit, il est vrai, a chaque fois était administré à doses assez fortes.

Lorsqu'un malade a déjà réagi lors d'un premier traitement par une baisse plus ou moins marquée des globules blancs, il se comporte ensuite comme s'il avait acquis une sensibilité particulière et durable vis-à-vis du produit en cause. Certains auteurs ont pu reprendre le même traitement sans dommage, en usant de très petites doses avec prudence. Cependant une nouvelle administration d'un sulfamide qui a déjà provoqué une réaction hématologique comporte un risque sérieux. Parfois, il se produit une chute importante du taux des leucocytes, suivie d'une réparation rapide et même spectaculaire en quelques heures. FULMER et Coll. (30) signalent le cas d'un malade de 58 ans qui reçut une première fois, durant 14 jours, du D.860 dont l'administration fut interrompue en raison d'une leuco-neutropénie à 2.800 G.B. avec 47% de polynucléaires neutrophiles. Quelques semaines plus tard, l'ingestion d'une dose unique de 1g. de D.860 entraîna une leuconeutropénie qui ne dura pas plus de 48 heures, et ceci à deux reprises.

Mais les rechutes sont quelquefois sévères, et leur symptomatologie, tant clinique qu'hématologique, évoque alors de bien près l'agranulocytose.

TONIELLI et Coll. (72) rapportent l'observation d'un homme de 46 ans qui, après 8 jours de traitement par le BZ.55, soit une dose totale de 14 g., fit une leucopénie à 3.050 G.B., avec neutropénie à 30% de polynucléaires neutrophiles. Avant traitement, la numération globulaire était normale. Le BZ.55 est arrêté immédiatement et la leucocytose revient à la normale en 5 jours. Une vingtaine de jours plus tard, le malade revient consulter. Dans l'intervalle, il avait repris le traitement sulfamidé qui entraîna cette fois une stomatite et une leuconeutropénie plus sévère, avec 2.200 G.B. et 21% de poly-neutro. 10 jours après l'arrêt du produit, les leucocytes étaient revenus à leur taux antérieur.

En revanche, le remplacement du médicament responsable par un autre sulfamide anti-diabétique paraît ne presque jamais entraîner la réapparition des troubles. A cet égard, notre première observation nous apparaît comme exceptionnelle + mais, sur la plan hématologique, elle entre, comme notre seconde observation (dans une certaine mesure) dans le paragraphe suivant.

Voici un autre cas d'évolution fatale de type écourté mais dont le BZ.55 est seul responsable :

FIELD et FEDERMAN (29) décrivent le cas d'une malade de 48 ans traitée par le BZ.55 à la dose quotidienne de 2,50 g. pendant 7 jours et de 4 g. ensuite. Au 8ème jour du traitement, l'hémogramme révèle une éosinophilie à 6%, qui s'élève à 21% le 25ème jour, avec, à ce moment une neutropénie à 29%. Le lendemain, la malade fait une syncope mortelle. En raison de ces modifications de l'hémogramme, jointes à certains arguments, tels que des frissons et une fièvre inexpliquée apparus quelques jours plus tôt, et aux données de l'examen histo-pathologique (granulomatose viscérale diffuse), les auteurs concluent à une intolérance grave au BZ.55.

2) - Syndrômes agranulocytaires et pancytopénies

18 observations de réactions hématologiques graves et qui eurent une issue fatale dans la moitié des cas, ont été publiées à notre connaissance depuis 1956. Elles comportent, pour la plupart, une disparition plus ou moins complète des granulocytes. Nous avons résumé ces 18 observations dans le tableau ci-contre.

Auteurs	Cas n°	Sexe Age	Sulfa- mide	Durée du traitement Doses	Signes cliniques d'alarme	Autres symptômes
AARSETH (S) WILLUMSEN (H*) 1958	1	H 81 ans	BZ.55	28 g en 4 se- maines. Arrêt : 5 mois 13 g en 12 jours	Fièvre + malaise Arrêt du sulfamide Fièvre + malaise Arrêt du sulfamide 7 jours plus tard	Angine ulcéronécrotique + Ulcérations cutanées, 15 jours plus tard
	2	F 70 ans	BZ.55	43 g en 49 jours	Fièvre + état grippal + Exanthème généralisé, après 20 jours de traitement. Le BZ.55 est cessé 29 jours après le début des signes cliniques	
	3	H 68 ans	BZ.55	Environ 30 g en 30 jours	Fièvre + diarrhée Arrêt du BZ.55 Diarrhée traitée pen- dant 3 jours par du Phtalylsulfathiazol	Fièvre élevée + Etat grave Arrêt du Phtalyl- sulfathiazol
BERTRAM (F) 1957	4					
JACKSON (W) HERMAN (J) 1956	5	F 55 ans	BZ.55	Environ 40g en 35 jours	Coryza + Erythème prurigineux localisé, persistant jusqu'à l'arrêt du sulfamide	Fièvre + angine apparaissant 2 à 3 semaines plus tard, soit 8 jours après l'arrêt du BZ.55

Signes hématologiques	Traitement associé	Evolution	Observations
Numération globulaire normale Au 9ème jour de la seconde cure : G.R. : 4.840.000 - G.B. : 4.200 Pla. : 345.000 3 jours après l'arrêt du traitement : G.B. : 2.100 9 jours plus tard : <u>Pancytopenie</u> G.R. : 3.640.000 - <u>G.B. : absence</u> Pla. : 126.000 P.S. : absence totale de globules blancs	Pénicilline Péni-procaïne du 8ème au 10ème jour du traitement, puis : Péni-Strepto. Transfusion Corticoïdes	<u>Mort</u> 12 jours après l'arrêt du traitement	
Au 49ème jour du traitement : <u>Agranulocytose</u> G.R. : 4.710.000 - <u>G.B. : 800</u> Pla. : 263.000 (Poly-Neutro. : 5 - Poly-Eosino : 10 Lympho. : 75 - Mono : 10) P.S. : érythropoïèse normale & nombreux poly. éosinophiles - absence de granulocytes à maturité.	Pénicilline Corticoïdes	<u>Mort</u> 3 jours après l'arrêt du sulfamide, (dyspnée + crachats hémoptoïques) sans changement de la numération globulaire	Sténose mitrale traitée par la digitaline. Numération globulaire normale 10 jours après le début de la fièvre.
3 jours après l'arrêt du BZ.55 : <u>Agranulocytose + Anémie</u> G.B. : 2.900 - <u>Lymphocytose exclusive</u> Pas de P.S.	Pénicilline Transfusions	<u>Guérison</u> en quelques jours.	
<u>Agranulocytose</u>		<u>Guérison</u>	
En même temps que l'angine : <u>Agranulocytose</u> G.B. : 2.000 et 2 jours plus tard, G.B. : 400 - <u>absence de granulocytes</u> P.S. : absence de granulocytes - lignée rouge et mégacaryocytes normaux.	Anti-histaminiques Pénicilline	<u>Guérison</u> en quelques jours.	Avant traitement, G.B. : 5.800

Auteurs	Cas n°	Sexe Age	Sulfamide	Durée du traitement Doses	Signes et indices d'allergie	Autres symptômes
POST F. 1959	6	H 69 ans	D.860	2g p. j. pendant 7 jours; puis : 0,50g. p. j. pendant 14 jours puis : 2g p. j. pendant X jours	Coryza + Asthénie + Élévation des globules blancs et du sulfamide	<u>Pas de fièvre</u> Congestion pulmonaire et Épanchement pleural
MAIER E. 1957	7	F 68 ans	BZ.55	40g en 21 jours ou plus ?	Début d'exanthème au 13ème jour du traitement environ.	Exanthème généralisé urticairial + purpura le 22ème jour du traitement; <u>Température normale</u> Arrêt du sulfamide
NEUDECK (W.) 1957	8	F 69 ans	BZ.55	1,50g durant quelques jours, puis dose réduite Durée totale : 20 jours.	Urticairial le 9ème jour du traitement. Fièvre à partir du 11ème jour. Arrêt du sulfamide le 20ème jour.	3 jours après l'arrêt du BZ.55, reprise de l'exanthème + fièvre + angine En même temps : subictère, néphrite (albuminurie, cylindrurie granuleuse, hyperazotémie).
PAGE (R.) HARE STEPHENS HOLCOMB 1957	9	F 62 ans	BZ.55	1g, puis 1,50g par jour, durant 70 jours	Fièvre, 4 jours avant le début de la maladie.	Septicémie à Pseudomonas (hémoculture et uroculture positives) Une anurie s'installe 3 jours plus tard.
PRINZ (R.) GUTSCHER (A.) 1956	10	F 61 ans	BZ.55	66g en 22 jours (3 g p. j.)	Fièvre + brûlures bucco-pharyngées + urticairial généralisé. Arrêt du sulfamide	

Signes hématologiques	Traitement associé	Evolution	Observations
<u>Pancytopenie</u> G.R. : 2.300.000 - G.B. : 2.200 Pla. : 80.000 (Poly-Neutro. : 43 - Lympho : 48 - Mono. : 4) P.S. : moëlle pauvre, hypoplasie de la série blanche, hyperplasie rouge relative	Transfusions Vit. B.12 Ext. Hepat. Insuline Toni-card.	Pas de modification de la numération globulaire, ni de la P.S. pendant 2 mois 1/2 Pneumonie intercurrente <u>Mort subite</u>	Diabète antérieurement traité par I.P.Z.
<u>Agranulocytose + Plaquettopénie</u> G.R. : 3.930.000 - G.B. : 6.100 Pla. : 98.250 (Poly-Neutro. : 2 - Lympho. : 93 - Mono. : 5) T.C. : 1 minute (?) Pas de P.S.	A.C.T.H. anti-histaminiques	<u>Mort</u> en 48 heures	Diabète antérieurement traité par insuline ordinaire
<u>Agranulocytose</u> G.R. : 4.200.000 - G.B. : 300 <u>Lymphocytose exclusive</u> P.S. : moëlle très pauvre; cellules blanches rares; prédominance d'éléments réticulaires.	Pénicilline Vit. B 12 Transfusions Insuline ordinaire	<u>Mort</u> le 26ème jour, sans que les granulocytes aient reparu dans le sang (G.B. : 200; lymphocytose exclusive)	Diabète antérieurement traité par insuline ordinaire puis I.P.Z.
<u>Agranulocytose + Anémie</u> G.R. : 3.710.000 - G.B. : 318 Pla. : 149.000 (Poly-Neutro : 32 - Lympho. : 64 - Mono. : 4) P.S. : myélopoïse pauvre; freinage de la lignée granuleuse au stade myélo-promyélocytes; absence de mégacaryocytes.		<u>Mort</u> après 2 jours d'anurie, sans signe de réparation sanguine.	
<u>Agranulocytose, suivie d'anémie</u> Au moment de l'angine : G.R. : normaux - G.B. : 2.050 (Poly. : 28 - Lympho. : 72) 7 jours plus tard : Poly. : 10% - Lympho. : 90% Environ 2 semaines après : G.R. : 3.280.000 - G.B. : 7.150 Poly. : 60% - Lympho. : 38% Pas de P.S.	Anti-histaminiques Corticoïdes Pénicilline Insuline	<u>Guérison</u> complète en 3 mois	5 injections I.V. de Procaine (hypertension artérielle), 1 mois 1/2 plus tôt.

Auteurs	Cas	S.A.	Sulf.	Durée Tt Doses	S. cliniques d'alarme	Autres symptômes
S B L E P. DEMOULIN (A.) TENZER (C.) 1957	11	F 68 ans	BZ.55	70g en 50 jours (environ)	Fièvre + <u>Angine</u> ulcéro- nécrotique.	Acidose Insuffisance rénale Encombrement bronchique important + cyanose Trachéotomie le 3ème jour.
SERGIO 1957	12		BZ.55			
TONIELLO (U.) LUCINI (R.) CAPANNA (R.) 1957	13	H 46 ans	BZ.55	2g les 6 pre- miers jours, puis 1g pendant X jours	Stomatite + Asthénie, Pâleur, malaise général persistent jusqu'à l'ar- rêt du traitement.	
TULLOCH (U.A.) 1958	14	H 40 ans	BZ.55	87g en 24 jours	Arrêt du traitement pour crises d'hypoglycémie Le lendemain, fièvre ré- sistant à la pénicilline	12 jours après l'arrêt du sulfamide : <u>angine</u> ulcéro- nécrotique + dermatite exfoliatrice + adénopathies diffuses + ictère, le lendemain

Signes Hématologiques	Tts associés	Evolution	Observations
<u>Pancytopenie</u> G.R. : 3.640.000 - G.B. : 1.000 <u>Poly. Neutro</u> : absence - Lympho. : 98 Mono. : 2 - Plaq. : 84.000 P.S. (au 5ème jour de l'angine) : Arrêt de maturation de la lignée granulueuse, avec présence de blastes atypiques; augmentation relative du nombre des lympho.; très rares mégacaryocytes; hypoplasie rouge. <u>Réaction leucémotde le 9ème jour</u> suivant la constatation de l'angine. <u>G.B. : 31.500</u> - Poly. Neutro. : 54,5 Myélocytes : 7 - Métamyélo. : 18 P.S. : Moëlle riche; réaction blastique encore peu excessive; forte proportion de formes de régénération de la série granulocytaire.	Transfusions Pénicilline Streptomycine Insuline	<u>Guérison</u> En 28 jours, F.S. et P.S. sont normales.	Diabète antérieurement traité ppar Insuline-retard
<u>Agranulocytose</u>			
<u>Leuconeutropénie sévère + Anémie</u> G.R. : 3.830.000 - Hb : 68% G.B. : 1.300 - Poly. Neutro : 12 Poly. Eos. : 2 - Lympho. : 74 - Mono. : 12 Pas de P.S.		<u>Guérison</u> complète en quelques jours, après hyperleucocytose à 12.000 G.B. + éosinophilie transitoire.	Numération normale avant traitement. Globulines α_2 augmentées Absence de leuco-agglutinines
Le 19ème jour du traitement : Plaquettopénie transitoire, Plaq. : 50.000 Le 21ème jour du traitement : <u>Pancytopenie</u> Hb : 11,2g - G.B. : 3.000 - Poly. Neutro 44 - Poly. Eosino. : 2 - Plaq. : 90.000 11 jours après l'arrêt du BZ.55 : Hb : 12,2 - <u>G.B. : 24.100</u> - Poly. Neutro 19 - Poly. Eosino. : 2 - Lympho. : 72 Mono. : 7 - Plaq. 110.000 Quelques mono. atypiques; quelques normoblastes et granulocytes jeunes dans le sang périphérique. Pas de P.S.	Pénicilline-Procaïne, pendant 3 jours, 9 jours après l'arrêt du BZ.55. Corticoïdes	<u>Guérison</u> après légère anémie (Hb : 8,9g) et poussée d'éosinophilie tardive (P. Eos. : 25%)	Avant traitement : G.B. : 4.400 F.S. normale

Auteurs	Cas	S.A.	Sulf.	Durée Tt - Doses	S. cliniques d'alarme	Autres symptômes
VARELA- FUENTES CANZANI (R.) MILSTEIN (I.) 1957	15	F 55 ans	BZ.55	37g en 34 jours	Eruption scarlatiniforme et morbilliforme, très prurigineuse. Arrêt du sulfamide, le même jour.	10 jours après l'arrêt du BZ.55 : Erythème étendu, Fièvre + état toxi- infectieux <u>Angine érythémato- pultacée.</u> Suivie 3 jours plus tard par un <u>subictère</u> (augm. des phosphata- ses alcalines : 36 U. Bod. et du cholestérol total).
WALDMANN (K.) 1957	16	F 71 ans	BZ.55	1,50 à 2g, du- rant quelques jours, puis 1g p. j. pendant environ 1 mois 1/2.	Stomatite; Arrêt du sulfamide 8 jours plus tard.	<u>Angine ulcéro-membraneuse</u> + fièvre. (BZ.55 stoppé à leur constatation). Pneumonie les 2 derniers jours de la vie.
WENDEROTH (H.) BALZEREIT (F.) 1958	17	F 47 ans	BZ.55	48g en 40 jours	Urticairre + Erythème bulleux Arrêt du sulfamide 7 jours plus tard, lors de l'aggravation.	7 jours plus tard : Fièvre + Dermite exfoliatrice + <u>Angine ulcéro-nécrotique</u>
	18	F 69 ans	BZ.55	<u>1956</u> : bref trai- tement; échec <u>1958</u> : 9,50g en 5 jours; nouvel échec.	<u>Angine</u> et stomatite ulcéro-nécrotiques, 4 à 5 jours après l'ar- rêt du sulfamide. lors de la 2ème cure	Signes de bronchite

Signes Hématologiques	Tts associés	Evolution	Observations
<u>Agranulocytose</u> G.R. : ? - G.B. : 7.000 Poly.Neutro. : absence - Poly.Baso. : 1 Lympho. : 95 - Mono. : 6 P.S. : <u>Moëlle riche</u> : peu de métamyélo. et absence de poly.neutro. segmentés mais série granuleuse neutro. jaune très riche, avec cytoplasme très basophile, et nombreux mitoses. Nombreux mégacaryocytes. 4 jours plus tard : <u>réaction leuco-moïde</u> : G.B. : 60.000; passage de myélocytes et métamyélocytes neutro. dans le sang.		<u>Mort</u> 10 jours après le début de l'angine par collapsus et <u>insuffisance rénale</u> aiguë anurique.	Diabète antérieurement traité par Insuline-retard. La veille de l'éruption : G.R. : 4.080.000 G.B. : 9.200
<u>Agranulocyte</u> G.R. : 4.380.000 - G.B. : 3.200 Poly. Neutro. : 1 - Lympho. : 99 Pla. : 188.380 4 jours plus tard : G.B. : 600; lymphocytose exclusive Pas de P.S.	Transfusions Antibiotiques Corticoïdes	<u>Mort</u> 8 jours après le début de l'angine, des suites d'une pneumonie La veille de la mort : G.B. : 5.200 - Poly. - Neutro. : 78%.	Diabète antérieurement traité par Insuline-retard.
<u>Agranulocytose</u> G.R. : 3.800.000 - G.B. : 880 Poly. Neutro. : absence - Lympho. : 97 Mono. : 3 - Pla. : 150.000 P.S. : rares granulocytes, au stade de métamyélocyte; érythroblastes normaux. 2 jours plus tard : G.B. : 2.250 - Poly.Neutro. : 22 Promyélo. : 1 - Myélo. : 2 - Métamyélo. : 10 - Lympho. : 65 P.S. : nombreux promyélocytes; très rares éléments granuleux à maturité	Transfusions Antibiotiques Insuline Corticoïdes	<u>Mort</u> 5 jours après le début de l'angine, rapportée à collapsus + insuffisance rénale	
<u>Agranulocytose + Anémie</u> G.R. : 3.300.000 - G.B. : 800 - Poly.Neutro. : 1 - Lympho. : 96 - Mono. : 3 Pla. : 170.000 P.S. : érythropoïèse normale; très rares éléments granuleux; nombreux plasmocytes, réticulocytes et éléments lymphoïdes.	Transfusions Antibiotiques A.C.T.H. Corticoïdes Insuline	<u>Guérison</u> en 5 jours, après une poussée à 14.700 G.B. et passage de formes jeunes dans le sang.	Diabète antérieurement traité par Insuline-ordinaire

Il faut insister d'abord sur la rareté de ces accidents graves : 18 agranulocytoses ou pancytopenies (un seul cas est secondaire au D.860 et 17 au BZ.55), par rapport à la fréquence de l'usage des sulfamides hypoglycémiants. Nous en avons retrouvé 9 cas mortels dans la littérature; et si nous ajoutons nos deux observations personnelles, ce chiffre est porté à 11. Cela en représente évidemment qu'un minimum, étant donné que bien des observations n'ont probablement pas dû être publiées. Cette fréquence, quoique faible, mérite de retenir l'attention.

A - Cliniquement

Parfois, le tableau clinique est celui d'une angine ulcéro-nécrotique hautement fébrile. Dans 7 cas, l'angine est absente. On signale alors soit des manifestations bucco-pharyngées, à type de stomatite (cas 10 et 13), soit des éruptions cutanées. Parfois ces différents syndromes se combinent diversement. Dans un cas seulement, les ulcérations étaient cutanéomuqueuses (cas 1). Les autres fois (6 cas), il a semblé s'agir de rashes variés. Les malades de TULLOCH (cas 14) et de WENDEROTH et Coll. (cas 17) avaient une dermite exfoliatrice étendue et sévère.

La fièvre est le signe le plus constant, qui apparaît toujours à un moment quelconque de l'évolution, qu'elle puisse être ou non rattachée à une cause infectieuse décelable. Une fois on obtint une hémoculture positive au bacille pyocyanique (cas 9).

Les surinfections broncho-pulmonaires sont fréquentes, et la mort peut survenir au cours ou décours d'une pneumonie (cas 6 et 16). Dans l'observation de SIBILLE et Coll., l'encombrement bronchique fut tel, dans les premiers jours de l'évolution, que la malade dût être trachéotomisée d'urgence.

Les signes d'atteinte hépatique (cas 8, 14 et 15) ou rénale (cas 8, 9, 11, 15 et 17) peuvent compléter le tableau clinique, et chez deux malades, subictère et insuffisance rénale sont associés. Ces symptômes sont de très mauvais pronostic puisque tous ces cas, sauf un, celui de SIBILLE et Coll., ont eu une issue fatale.

B - Sur le plan hématologique

La leucopénie est extrême, parfois associée à une réduction discrète du taux des hématies ou des plaquettes. Au maximum, les trois lignées sanguines sont atteintes simultanément.

Ainsi, on peut rencontrer :

- une agranulocytose pure (6 cas)

Il y a absence totale de polynucléaires dans le sang. Le pronostic en est sévère, puisque, sur ces 6 cas, 5 furent mortels.

- une agranulocytose et une anémie (5 cas)

Le taux des globules rouges ne s'est abaissé qu'une fois au-dessous de 3.000.000. Dans 2 cas, une anémie modérée n'est apparue que secondairement, alors que l'agranulocytose était guérie depuis quelques jours. Même dans un autre cas qui se termina par la mort (cas 9), l'anémie demeura beaucoup plus limitée que l'agranulocytose.

- une agranulocytose et une plaquettopénie

Dans un cas seulement, qui fut mortel, le taux des plaquettes s'est abaissé au-dessous de 100.000; il existait alors une éruption cutanée purpurique assez intense.

- Une pancytopenie (4 cas)

L'atteinte des globules blancs peut être, là encore, au premier plan. L'atteinte simultanée des trois lignées sanguines a une évolution grave lorsqu'elle s'accompagne d'une hypoplasie médullaire sévère (cas 1 et 6).

Il n'y a pas de parallélisme rigoureux entre la gravité des signes cliniques et hématologiques. L'agranulocytose, quand elle est sévère, s'accompagne souvent d'un syndrome infectieux grave. Mais, en revanche, une aplasie médullaire peut n'être traduite que par des signes cliniques très discrets, malgré la gravité de l'évolution.

L'aspect de la moëlle osseuse est très variable :

tantôt, la moëlle est pauvre, ou même désertique. Un tel aspect évoque un syndrome toxique, où l'atteinte médullaire est durable (2 mois et demi dans l'observation de JOST, 26 jours dans celle de NEUDECK), lorsque le malade n'a pas été emporté dès les premiers jours par une complication intercurrente.

- tantôt, le frottis est presque normal, ou, plus souvent, il existe un freinage électif de la granulopoïèse à un stade plus ou moins précoce.

- tantôt, au contraire, la moëlle osseuse est riche, avec intense prolifération myéloblastique; nombreux myélocytes et souvent hyperplasie érythroblastique associée. Cet aspect est quelquefois retrouvé d'emblée (cas 15), alors que les globules blancs sont absents du sang périphérique. Ce sont ces proliférations médullaires intenses qui se traduisent, à la guérison, par une hyperleucocytose, voire une véritable réaction leucémoïde, avec présence de myélocytes et métamyélocytes dans le sang périphérique (cas 14, 15 et 18). Il semble en effet, que ces moëlles riches correspondent à des états de sidération réactionnelle, de bien meilleur pronostic.

C - Circonstances d'apparition

1 - Il ne semble pas qu'il y ait lieu d'attribuer un rôle particulier à l'âge ou au sexe. Nous retrouvons environ deux femmes pour un homme, presque tous âgés de plus de 50 ans puisque les sulfamides hypoglycémisants ne sont guère utilisés chez les diabétiques de moins de 40 ans.

2 - Le produit administré est, dans tous les cas, sauf un, le BZ.55. La fréquence des réactions sévères après BZ.55 est assez troublante. On serait tenté d'attribuer à ce produit une action toxique plus grande qu'aux autres sulfamides anti-diabétiques. Nous avons vu que le BZ.55 est un sulfamide vrai, contrairement au D.860 ou à la chlorpropamide, et qu'il s'élimine lentement de l'organisme, car il subit une réabsorption tubulaire partielle.

Les doses usuelles de BZ.55 ne déterminent pas une sulfamidémie plus élevée que les autres antidiabétiques oraux. Après arrêt de la thérapeutique, la sulfamidémie décroît rapidement, mais peut persister longtemps à un taux très faible durant au moins une semaine et parfois davantage, dont l'effet nocif n'est malgré tout peut-être pas négligeable. Encore faut-il de prudentes réserves dans l'attribution d'une agranulocytose au médicament. Aucun des malades considérés ne paraît avoir absorbé un autre produit d'apparence hémotoxique, avant ou en même temps que le BZ.55.

Dans la première observation d'AARSETH et Coll., le malade a pris pendant deux jours une faible dose d'hypnotique, dont le rôle est jugé négligeable par les rapporteurs. Dans le troisième cas publié par les mêmes auteurs, le BZ.55 n'est pas seul en cause : le malade a été traité avec un autre sulfamide, le phtalylsulfathiazol, pendant les trois jours qui ont précédé l'apparition de l'agranulocytose. Les auteurs ne pensent pas que ce sulfamide à très faible résorption intestinale ait pu jouer ici un rôle déterminant. Mais, il n'est pas impossible que l'absorption de phtalylsulfathiazol ait malgré tout potentialisé l'effet de l'autre sulfamide.

Trois malades ont reçu des injections de procaïne, l'une (cas 10), 1 mois et demie avant de prendre du BZ.55, l'autre (cas 14), sous forme de pénicilline-procaïne (3 doses), 9 jours après l'arrêt du sulfamide. Un troisième malade (cas 1) a reçu simultanément pénicilline-procaïne et BZ.55 pendant trois jours, vers la fin du traitement sulfamidé. Les réactions de sensibilisation croisée à la procaïne et aux sulfamides sont connues (sensibilisation au groupe en para), et il n'est pas impossible que des réactions sévères soient déclenchées par l'administration d'un de ces deux produits, chez un sujet déjà sensibilisé par l'autre.

Le problème de l'existence possible d'une sensibilisation croisée à plusieurs sulfonylurés a déjà été posé à propos de réactions cutanées, ou, comme nous le verrons plus loin, de purpuras thrombocytopéniques. L'apparition d'une agranulocytose au cours d'un traitement antidiabétique pendant lequel deux sulfamides hypoglycémiantes sont administrés l'un après l'autre, constitue un cas bien particulier et, semble-t-il, fort rare. Notre première observation paraît intéressante à cet égard, puisqu'elle porte sur une agranulocytose développée au cours d'un traitement par le D.860, puis de BZ.55.

OBSERVATION I -

Madame F...., âgée de 71 ans, est admise à l'Hôpital de Saint-Denis, le 8 Mars 1958, pour une angine et une stomatite sévère avec fièvre.

La malade est atteinte d'un diabète découvert en Décembre 1955 (glycémie : 1g 60 par litre; glycosurie : 28g 20 par litre) et traitée par un régime assez mal suivi.

En Février 1957, un traitement par le D.860 (Tolglybutamide) est institué, à la dose de 1g 50 par jour, soit 3 comprimés, pendant deux semaines environ.

Ultérieurement, la malade suit un traitement discontinu, l'adaptant elle-même au chiffre de la glycosurie. Elle prend quotidiennement 1g 50 de D.860 pendant quelques jours, jusqu'à disparition de la glycosurie et cesse ensuite le médicament. Elle réagit assez vite au traitement, et dans l'intervalle de ces petites cures répétées, ne suit ni régime ni aucun autre traitement.

En Décembre 1957, l'absorption de Tolglybutamide pendant quelques jours entraîne l'apparition d'un prurit intense. Aussi, le médecin traitant prescrit-il du BZ.55 (Glybutamide) aux mêmes doses et dans les mêmes conditions, à la place du D.860.

Le 26 Février 1958, à la suite de la nième cure de BZ.55, il apparaît une angine érythémato-pultacée et de la fièvre. Une cure de Pénicilline-Streptomycine fait tomber la fièvre, mais l'angine prend un aspect ulcéreux, tandis

qu'apparaissent une stomatite ulcéreuse intense et des signes de bronchite. La fièvre reprend dès qu'on cesse les antibiotiques.

L'état général s'aggrave rapidement et la malade est hospitalisée d'urgence le 8 Mars 1958.

La température est alors à 39°8. On note une angine ulcéro-membraneuse, avec stomatite ulcéro-nécrotique. Le traitement est symptomatique : antibiotiques, tonicardiaques, sérum, vitamines.

La malade tombe progressivement dans un coma calme, sans signes de localisation neurologique; la température atteint 41°.

Examens complémentaires

<u>8 Mars</u>	Hémoculture négative	
	Glycémie : 2g 03	R. A. : 56 vol.
	Urée : 1g	
	Fond d'oeil : signe du croisement; exsudats le long des vaisseaux, papilles normales; fines traînées jaunâtres rayonnant vers la macula. Au total : un aspect très en faveur d'une rétinite azotémique.	
<u>9 Mars</u>	Hémogramme :	G.R. : 4.321.000 au mm ³ ; G.B. : 1.100;
		<u>Absence de polynucléaires; lymphocytose exclusive.</u>
	Myélogramme :	
	Erythroblastes	13 %
	Lymphocytes et moyens monocycléaires	83 %
<u>10 Mars</u>	Plasmocytes et cellules d'irritation	4 %
	Lignée granuleuse absente	
	Hémogramme :	G.R. : 3.588.000 au mm ³ ; V.G. = 0,97;
		G.B. : 600;
		<u>Lymphocytose exclusive</u>

L'urée s'élève à 1g 50, alors que la glycémie reste normale et la réserve alcaline à 60 volumes.

La malade meurt après trois jours d'hospitalisation.

AUTOPSIE

Pas de lésions viscérales : poumons et coeur normaux; foie gros et congestif, sans lésion parenchymateuse; grosse vésicule bourrée de calculs; rate de volume normal; sur le rein droit, aspect cicatriciel cortical, mais le parenchyme paraît normal; estomac, colon, grêle, normaux.

EXAMEN HISTO-PATHOLOGIQUE (Dr PERROT)

Reins : lésions de néphrite chronique, du type hémotogène.

Rate : très congestive; nombreux foyers irréguliers d'infarctissement hémorragique, évoquant nettement l'image d'un infarctus, mais n'en possédant pas une topographie très reconnaissable.

DISCUSSION

Comment expliquer cette agranulocytose brutale, avec son cortège infectieux classique et l'issue fatale ?

Il est difficile de ne pas l'attribuer aux sulfonylurées absorbées d'une manière assez anarchique par la malade depuis un an, c'est-à-dire depuis Février 1957.

Un certain nombre d'arguments peuvent être retenus en faveur de cette étiologie :

- I - L'existence de petits signes d'intolérance (prurit) qui ont incité à abandonner le D.860 pour le BZ.55.
- II - Les cures répétées de D.860, puis l'ingestion de BZ.55 dont on connaît, même à faibles doses, le rôle favorisant, dans l'apparition d'une sensibilisation, quelque soit le type de la chimiothérapie en cause.
- III - L'absence de contrôle hématologique, qui aurait permis de découvrir une altération de la formule sanguine à son début, à l'apparition de la fièvre et de la stomatite, ou même bien avant.

Quel est le rôle respectif des deux sulfamides employés successivement ? Il est probable que le D.860 aura sensibilisé la malade et favorisé une réaction rapide (après moins de 3 mois de traitement, en plusieurs cures successives) au BZ.55, peut-être plus agressif. Mais cette hypothèse met en jeu l'intervention d'une sensibilisation croisée entre un sulfamide authentique avec une amine en para et un produit sans doute très voisin mais sans amine en para.

Ou bien, s'est-il agi d'une manifestation toxique sur un terrain particulièrement fragilisé par le premier antidiabétique de synthèse ?

Quoiqu'il en soit cette observation nous est apparue des plus rares.

3 - Certains syndromes agranulocytaires (cas 6, 8 et 9) avec aplasie médullaire sévère et durable, paraissent bien d'ordre toxique. Tous les sulfamides paraissent capables d'en donner. Le seul cas d'accident grave après D.860 (cas 6) est précisément une pancytopenie avec hypoplasie médullaire sévère, qui a persisté pendant plus de deux mois, et dont l'issue a été fatale.

Dans la plupart des cas, les accidents graves n'apparaissent qu'après plusieurs semaines de traitement, en moyenne 4 à 6 semaines, et après une dose totale déjà élevée, de l'ordre de 30 à 50g. Il est à remarquer que pour les sulfamides antibactériens, plusieurs auteurs citent la même dose de 50g. à partir de laquelle le risque d'agranulocytose s'accroît, un peu comme cela se passe d'ailleurs avec le chloramphénicol.

Dans un certain nombre de cas, les troubles sanguins paraissent déterminés par un mécanisme d'intolérance. Tantôt, les quantités de médicament qui entraînent les accidents sont nettement limitées. Mais, tantôt aussi, elles sont tout à fait comparables aux doses dites "toxiques". Mais alors, l'accident sanguin est très souvent précédé ou accompagné de manifestations cutanées de type allergique : urticaire, exanthèmes divers et polymorphes.

Les petites cures répétées de sulfamides sont connues pour favoriser l'apparition d'une sensibilisation. Deux fois, une agranulocytose s'est déclarée lors de la deuxième cure de BZ.55. Dans l'observation d'AARSETH et coll. (cas 1), le malade avait fait 5 mois plus tôt une première cure de BZ.55, d'une durée de quatre semaines. Chez la malade de WENDERETH et Coll. (cas 18), un traitement très bref remontait à deux ans. Il semble que, dans ces conditions, les accidents graves surviennent bien plus rapidement, puisque chez cette dernière malade, il a suffi d'une seconde cure de 5 jours seulement, pour déclencher une anémie et une granulopénie extrême. Ces faits sont bien connus dans tous les accidents de la chimiothérapie.

Un grand nombre d'agranulocytoses, nous l'avons vu, s'accompagnent d'un myélogramme presque normal, ou même d'une grande richesse cellulaire de type assez jeune dans la moëlle. On interprète cette apparente discordance comme le fait d'un freinage de la maturation des cellules myéloïdes, qui entraîne une pancytopénie périphérique par une sorte de sidération centrale. Cela peut bien être d'ordre toxique, mais on pense volontiers que c'est l'expression d'un mécanisme allergique. Dans ces cas, la guérison est de règle; l'agranulocytose cède brusquement et parfois très vite. C'est là aussi qu'on observe de temps en temps de curieuses réactions leucémoïdes.

Dans 5 cas (cas 3, 5, 11, 14 et 18) la guérison est obtenue en quelques jours, avec trois fois une réaction leucémoïde.

Dans 3 cas (cas 15, 16 et 17) qui furent mortels, des signes de réparation sanguine se sont manifestés 2 à 7 jours après le début de l'agranulocytose; mais une autre complication a entraîné la mort.

Certains malades meurent très rapidement, sans que l'état hématologique se soit amélioré, mais certains éléments font penser là encore, qu'un mécanisme d'intolérance est intervenu, au moins en partie.

- Dans l'observation 2, la malade était atteinte d'un rétrécissement mitral, qui semble bien en partie responsable du décès. L'atteinte élective de la granulopoïèse et l'éosinophilie élevée au myélogramme, paraissent assez en faveur d'une intolérance.

- Chez la malade de MAIER (cas 7), des signes d'intolérance s'étaient manifestés dans les premiers jours du traitement et l'agranulocytose était accompagnée d'un exanthème urticarien généralisé.

En fait, les deux ordres de phénomènes toxiques et allergiques sont si souvent intriqués, qu'il est bien difficile de faire la part de l'un et de l'autre. Certains syndromes complexes et l'observation de TULLOCH en est un exemple, comportent de multiples manifestations à la fois cutanées, sanguines, hépatiques, ou rénales, dont l'interprétation n'est pas toujours facile. On peut regretter, en particulier dans ces cas, que ne soit pas effectuée la recherche d'anticorps anti-leucocytaires. Malheureusement, quand elle a été faite, ce qui est exceptionnel, cette recherche s'est toujours montrée négative.

Quelqu'en soit le mécanisme, les agranulocytoses sulfamidées sont des accidents sans doute fort rares, mais sévères, souvent mortels (9 cas sur 18). Ils surviennent chez des malades fragiles, dont l'état cardio-vasculaire est souvent précaire et le fonctionnement hépatique et rénal plus ou moins satisfaisant. Il n'est donc pas étonnant que le trouble sanguin, ainsi que toute

autre complication, favorise l'apparition d'acidose, ce qui grève encore le pronostic. Les chances pour l'organisme de surmonter la phase où il a perdu toute résistance peuvent être accrues par l'utilisation des corticoïdes, quoique beaucoup d'auteurs hésitent à les employer en raison du diabète.

C'est dire l'importance du dépistage précoce de toute altération sanguine au cours d'un traitement antidiabétique oral.

La fièvre est certainement un bon signe clinique d'alarme, car ce symptôme manque rarement et n'est jamais négligeable.

Mais, les premiers symptômes sont quelquefois très discrets et n'attirent pas toujours l'attention du malade, qu'ils consistent en un prurit, un exanthème discret, un coryza, ou un malaise général passager. Ces symptômes devraient toujours faire pratiquer une numération globulaire, dont la moindre altération impose l'arrêt immédiat du traitement.

Il semble que les sujets ayant déjà fait une réaction d'intolérance, même minime, dans les premiers jours du traitement, doivent faire l'objet d'une surveillance particulière sur le plan hématologique, car il est possible que ces malades soient plus exposés que les autres à un accident sanguin sérieux dans les semaines qui suivent.

De même, les petites cures fréquemment suspendues puis reprises sont certainement à éviter.

Enfin, il semble que chez un sujet qui a déjà réagi d'une façon fâcheuse à un sulfamide hypoglycémiant, le même médicament ne devrait jamais être repris, même des années plus tard.

La périodicité des examens hématologiques chez les sujets qui tolèrent parfaitement leur traitement est bien difficile à préciser, d'autant plus qu'un contrôle sanguin normal n'apporte pas de sécurité absolue. Une agranulocytose pouvant survenir brusquement quelques jours après. Mais, un contrôle sanguin périodique, plus fréquent peut-être au cours des trois premiers mois de traitement, joint à une surveillance médicale régulière, l'arrêt immédiat et définitif du traitement aux premiers signes d'intolérance clinique ou hématologique, semblent pouvoir apporter de sérieuses garanties de sécurité.

4 - Nous avons vu qu'à propos d'une ou deux observations, le problème d'une relation possible, mais incertaine, entre l'ingestion de sulfamides et l'apparition d'une véritable leucose a pu être discuté.

BROD (15) a publié récemment l'observation d'une leucose aiguë apparue chez un homme de 64 ans, diabétique depuis 7 ans et traité pendant les 8 mois précédents par une dose quotidienne de 0.50g. de Tolbutamide (D.860). Alors que le malade est hospitalisé pour une infection urinaire récidivante, on découvre une anémo-leucopénie, la numération globulaire donnant les résultats suivants: Hémoglobine : 8,50g G.B. : 3.000; Poly.Neutro : 15%; Lympho : 75%; Mono : 2%; Leucocytes jeunes : 6%; Plaquettes : 182.000. La ponction sternale montre une moëlle pauvre, avec réduction des deux lignées blanche et rouge, réaction plasmocytaire et prolifération des cellules réticulaires, on remarquait de curieuses modifications des cellules de la série blanche.

Le D.860 avait été interrompu dès l'entrée du malade à l'hôpital, et un traitement par l'oxytétracycline institué.

Un mois plus tard, alors que le malade était traité par l'A.C.T.H. depuis 2 semaines, la leucocytose s'élève à 35.000 G.B. avec 8% de polynucléaires neutrophiles et nombreux lymphocytes atypiques et le taux des plaquettes s'abaisse à 52.000 par mm³.

Trois mois environ après l'arrêt du D.860, le tableau clinique et hématologique est celui d'une leucose aiguë, avec 160.000, puis 303.000 G.B. par mm³ avec 90% de myéloblastes dans le sang périphérique et prédominance de cellules myéloïdes anormales dans la moëlle osseuse.

Très rapidement, le malade est dans un état grave; une pneumonie à staphylocoque se déclare, qui entraîne la mort en quelques jours.

Il semble que cette observation de leucose aiguë découverte au cours d'un traitement par le D.860, mérite de retenir l'attention. Elle permet, en effet, de poser à nouveau le problème, non encore résolu, de la possibilité d'une leucose secondaire à une sulfamidothérapie, sans que rien d'ailleurs, dans le cas présent, n'autorise à affirmer l'existence d'une relation entre le médicament et les troubles sanguins observés. L'avenir seul nous dira si un produit tel que le D.860 est capable de déterminer des troubles hématologiques de cette gravité.

La curieuse érythroblastose de notre Observation 2 tout en posant une discussion diagnostique qui ne se résout pas en faveur de la malignité, laisse malgré tout planer une certaine menace.

OBSERVATION 2 -

Madame G..., âgée de 59 ans, est admise à l'Hôpital de Saint-Denis le 21 Janvier 1958, envoyée par son médecin traitant pour une anémie importante, avec atteinte sévère de l'état général depuis un mois.

Cette malade a été considérée, il y a six ans, comme atteinte d'un cancer au sein gauche. En 1952, en effet, à l'occasion d'une névrite cervico-brachiale bilatérale à prédominance droite, on a découvert l'existence d'une petite tumeur scléreuse du sein gauche, qui a été traitée par radiothérapie pendant un mois sans prélèvement biopsique préalable.

D'autre part, Madame G... est atteinte d'un diabète modéré que le régime équilibre de moins en moins bien.

En Juillet 1955, on commence un traitement par le D.860 (Tolglybutamide) à la dose de 1g par jour, pendant quelques jours, puis 0,50g par jour. La malade réagit bien au traitement, qu'elle poursuit de façon intermittente pendant un an, en fonction des taux de la glycosurie. Le traitement par le D.860 est repris en Octobre 1956, mais interrompu en Décembre 1957 par le médecin traitant.

A cette date, en effet, asthénie, pâleur, altération progressive de l'état général, font pratiquer un hémogramme (26.XII.57) G.R. 2.740.000 par mm³; Hb : 52%; G.B. 2.200; Poly.Neutro : 17%; Poly.Eosino : 1%; Lymphocytes : 79%; Monocytes : 2%; Plasmocytes : 1%.

Devant l'échec des traitements usuels, la malade est hospitalisée un mois plus tard.

Elle est pâle, fatiguée, subfébrile. Le sein gauche est le siège d'une petite tuméfaction d'apparence cicatricielle, sans adénopathie satellite. L'examen clinique est, par ailleurs, entièrement négatif : foie et rate sont normaux.

Les radiographies des poumons et du squelette sont normales.

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

21 Janvier Glycosurie : 35g par litre Cétonurie : recherche positive
 Glycémie : 2,86g
 Réserve alcaline : 54 vol.
 Urée : 0,50g

Hémogramme : G.Ra : 2.404.000 au mm³; anisocytose, anisochromie, poikilocytose
G.B. : 1.700; Poly.Neutro : 6%; Lympho : 94%; Plaquette : 230.000

On note de plus 11 Erythroblastes pour 100 leucocytes.

27 Janvier

Myélogramme :

Erythroblastes basophiles	25 %
Erythroblastes orthochromatophiles	50 %
Mégaloblastes et promégalo-blastes	4 %
Pólynucéaires neutrophiles	2 %
Métamyélocytes neutrophiles	2 %
Myélocytes neutrophiles	2 %
Lymphocytes et moyens mononucléaires	14 %
Mégacaryocytes	1 %

Nombreux éléments érythroblastiques en mitose.

Extraordinaire prolifération érythroblastique. Les proérythroblastes basophiles voisinant avec toutes les formes de transition, jusqu'aux normoblastes hémoglobininifères; quelques atypies nucléaires et mitoses fréquentes, parfois anormales. A côté de cette érythroblastose, on ne trouve que des noyaux cellulaires isolés, et de loin en loin, quelques plasmocytes et un mégacaryocyte. La lignée granuleuse est pratiquement absente.

Etude immuno-hématologique (Docteur MALASSENET, Centre Régional de la Transfusion Sanguine)

- Tests globulaires :
 Test de COOMBS direct : négatif
 Agglutination en plasma albumine à 37° : négative
- Tests sériques :
 Agglutination en plasma albumine à 37° : négative
 Agglutines froides à + 4° : négative
- Recherche des agglutinines anti-leucocytaires : négative.

Un traitement symptomatique est mis en oeuvre : pénicilline, streptomycine, transfusion, insuline ordinaire.

31 Janvier

La malade est examinée par le Docteur BOIRON, dans le service du Professeur J. BERNARD, à l'Hôpital Saint-Louis.

Les examens hématologiques complémentaires donnent les résultats suivants :

Hémogramme :

(G.R. 2.400.000 au mm³; V.G. : 0,98; G.B. : 2.400;
(Poly.Neutro : 30%; Lympho. : 67%; Mono. : 3%;
(Plaquettes : 210.000 (Morphologie normale)
(Erythroblastes acidophiles : 13 pour 100 G.B.
Temps de saignement : 6 minutes 30
Résistance capillaire (test de la ventouse) : 20
Temps de coagulation : 15 minutes
Rétraction du caillot : nulle
Test de Howell : 2 minutes (T. : 2 minutes)
Test de tolérance à l'héparine : 17 minutes (T. : 11 minutes 30)
pour 0,7 unité d'héparine
Temps de Quick : 13 secondes 30 (T. : 11 secondes)
Etude du complexe prothrombique :
- prothrombine vraie : 19 (T. : 14)
- proaccélérine : 20 (T. : 20)
- proconvertine : 32 (T. : 22)
Test de consommation de prothrombine : normal.

Myélogramme :

Hématoblastes	7 %
Proérythroblastes	1 %
Erythroblastes basophiles : normoblastes	3 %
macroblastes	0,5 %
Erythroblastes polychromatophiles : normoblastes.	36 %
macroblastes.	15 %
Erythroblastes acidophiles : normoblastes	45 %
macroblastes	2,5 %
Mitoses	15 %
Mégacaryocytes	présence.

Au total : forte élévation des érythroblastes, avec dystrophies considérables et nombreuses mitoses; augmentation modérée du nombre des leucoblastes indifférenciés.

Les jours suivants, la température monte à 40°, malgré les antibiotiques associés (pénicilline, streptomycine, puis auréomycine intra-veineuse). Les transfusions sont poursuivies. L'équilibre glycémique est à peu près maintenu par trois injections quotidiennes d'insuline ordinaire.

20 Février

On tente un traitement par les hormones corticotropes, malgré le diabète. Mais, la malade meurt le lendemain.

AUTOPSI E

Epanchement pleural bilatéral; poumons légèrement oedématiés; quelques plaques d'athérome au niveau de l'aorte, respectant les valvules; rate un peu hypertrophiée, très friable; foie normal; tube digestif normal, reins normaux.

Dates		26/12/57	14/1/58	21/1/58	3/2/58	12/2/58	22/2/58
Hématies par mm ³		2.740.000	2.690.000	2.404.000	2.400.000	1.664.000	1.712.000
Hémoglobine		52 %	52 %	45 %	45 %	40 %	32 %
Valeur globulaire		0,94	0,97	0,95	0,98	1,21	0,98
Leucocytes		2.200	2.400	1.700	2.400	1.100	1.900
Polynu- cléaires	Neutro	17	11	6	30	5	22
	Eosino.	1	1			1	
	Baso.						
Lymphocytes		79	85	94	67	94	78
Monocytes		2			3		
Plasmocytes		1					
Cellules indifférenciées			3				
Plaquettes				232.000	210.000		
Erythroblastes			8	11	13	2	

TABLEAU N° 4

Sein traité : noyau fibreux, pas de prélèvement.

EXAMEN HISTO-PATHOLOGIQUE (Dr. PERROT)

Foie : hépatite subaiguë avec discrète ébauche de cirrhose; très importantes lésions de dégénérescence graisseuse avec rétention biliaire marquée.

Rate : lésions de périsplénite fibreuse avec quelques plages de sclérose du parenchyme splénique; pulpe rouge plutôt hypertrophique, avec congestion intense et ébauche de fibro-adénie.

DISCUSSION

Il s'agit d'une malade de la cinquantaine, atteinte d'un diabète modéré, s'étant passagèrement accompagné de cétose, mais ne s'étant jamais réellement aggravé pour mettre les jours en danger.

Au bout de 18 mois de traitement intermittent par le D.860 à doses modérées, se révèle brusquement un syndrome anémoleuco-granulopénique, sans note hémorragique, sans hépto-splénomégalie, mais avec érythroblastose sanguine modérée et extraordinaire érythroblastose médullaire.

1) - L'allure évolutive de la lésion du sein gauche qui est restée inchangée pendant six ans, l'absence de cellules cancéreuses dans le médullogramme, l'absence de dissémination ganglionnaire, osseuse et viscérale (radiographies et autopsie) rendent assez peu vraisemblable le diagnostic d'érythroblastose cancéreuse, malgré l'absence d'examen histo-pathologique de la petite lésion du sein.

2) - La symptomatologie clinique et hématologique de la maladie, jointe au mode évolutif de l'affection pourrait faire penser à une érythromyélrose aiguë

(du type maladie de DI GUGLIELMO). Foie et rate ne sont pas hypertrophiés; il n'y a pas de syndrome hémorragique. L'hémogramme montre une leuco-granulopénie sévère, associée à l'anémie, tandis que le taux des plaquettes reste normal.

La modération et le caractère très classique de l'érythroblastose périphérique ne sont pas non plus en faveur de cette hypothèse.

La prolifération érythroblastique médullaire très panachée est assez différente des aspects habituels de la maladie de DI GUGLIELMO.

Enfin, et surtout, l'absence d'hyperplasie et de métaplasie érythroblastique à l'examen histo-pathologique des organes, en particulier foie et rate, jointe aux arguments précédents, permet difficilement de retenir l'hypothèse d'un processus si proche de celui des leucoses.

3) - L'apparition de cette anémo-leucopénie sévère au cours d'un traitement par le D.860 permet d'envisager son origine médicamenteuse.

Il s'est produit, chez notre malade, une véritable agranulocytose (cf. tableau); un tel accident, quoique exceptionnel au D.860, a cependant déjà été observé avec ce médicament.

L'anémie érythroblastique associée est plus difficile à expliquer. Une destruction périphérique des hématies par hémolyse ne peut être formellement éliminée (seule la résistance globulaire a été étudiée; elle était normale). Auquel cas, l'érythroblastose serait une étythroblastose para-hémolytique anormalement vive. Ou bien peut-on supposer que le médicament ait eu une action excitante tout-à-fait inaccoutumée sur l'érythropoïèse médullaire. L'hypo-granulocytose serait alors, non pas le résultat d'une atteinte simultanée de la lignée granuleuse, mais d'un étouffement de cette lignée par l'énorme prolifération érythroblastique.

C - ATTEINTE DES PLAQUETTES

Il semble que les sulfamides hypoglycémiants soient capables de déterminer une baisse notable du taux des plaquettes sanguines. Le plus souvent latente, l'atteinte plaquettaire peut être assez importante pour entraîner un accident brutal de purpura thrombocytopénique, rapidement curable.

I - Thrombocytopénies latentes

De nombreuses publications ne font état d'aucune modification des plaquettes au cours du traitement par les sulfamides hypoglycémiants. Mais plusieurs auteurs, certains étant alertés par la survenue d'un purpura aigu chez quelques-uns de leurs malades traités par ces produits, ont fait une étude systématique des plaquettes chez les sujets soumis à cette thérapeutique, et découvert ainsi un nombre non négligeable de thrombocytopénies sans traduction clinique. Nous en avons noté 27 cas signalés dans la littérature; ce chiffre ne correspond qu'à un nombre réduit de malades, et sa valeur est toute relative.

Tous les sulfamides hypoglycémiants semblent capables de réduire le taux des plaquettes, cet effet paraissant plus net avec les véritables sulfamides, tels que BZ.55, 2.254 ou 2.259 RP.

La chute des plaquettes est en règle modérée, mais le chiffre peut se réduire, brusquement ou progressivement, de plus de la moitié du taux initial.

Il semble qu'un certain délai soit nécessaire pour qu'une plaquettopénie apparaisse, mais celle-ci n'est pas exceptionnelle dès les premiers jours du traitement. Les quantités de sulfamide ingérées varient d'une dizaine à une centaine de grammes.

Dans presque tous les cas, la plaquettopénie s'accompagne d'un signe du lacet fortement positif. Ce trouble n'est d'ailleurs pas exceptionnel, mais à un degré moindre en dehors de toute modification des plaquettes chez les diabétiques anciens, surtout s'il existe une rétinopathie.

Habituellement, lorsque le produit est cessé, les plaquettes reviennent rapidement à un chiffre normal. Chez certains malades, on observe même une augmentation brutale du nombre des plaquettes, qui s'élève au-dessus du taux initial, et qui revient progressivement à la normale. Ce phénomène de "rebond plaquettaire" a déjà été observé avec d'autres produits sulfamidés, tels que sulfathiazol et sulfaguanidine.

Il est possible que la plaquettopénie n'apparaisse que dans les semaines qui suivent l'arrêt de la thérapeutique. DEROT (20) a observé chez un de ses malades une chute du taux des plaquettes de 216.000 à 180.000, un mois après que le BZ.55 ait été interrompu.

L'association d'une leucopénie et d'une thrombocytopénie n'est pas très fréquente; elle s'observe surtout au cours des premières semaines du traitement. Il peut s'y associer une éosinophilie modérée.

Il est exceptionnel qu'une ponction sternale soit faite dans ces cas latents et peu sévères. Chez 5 malades de PHEMISTER (56), dont les plaquettes s'étaient abaissées entre 90.000 et 180.000 par mm³, après trois semaines à cinq mois de traitement par le BZ.55, l'examen de la moëlle osseuse a montré : un frottis assez pauvre, avec diminution du nombre des mégacaryocytes, nette éosinophilie et plasmocytose.

L'auteur pense que cette hypoplasie médullaire est liée à un épuisement progressif de la moëlle, incapable de compenser l'action thrombocytopénique du sulfamide.

Ces thrombocytopénies latentes sont d'interprétation souvent difficile. Dans certains cas, il n'y a pas eu de numération des plaquettes avant l'administration de sulfamide. Cependant, lorsque l'arrêt du produit est suivi d'une réascension rapide de leur taux on peut penser que le médicament était, au moins en partie, responsable des anomalies constatées. Il semble en outre qu'une diminution du chiffre des plaquettes soit relativement fréquente chez les diabétiques en dehors de tout traitement sulfamidé, sans que ce taux un peu faible au départ favorise de manière évidente l'apparition d'une plaquettopénie ultérieure.

Cependant, les contrôles, effectués tant en France qu'à l'étranger, ne portent encore que sur un trop petit nombre de malades, pour qu'il soit possible d'en tirer des conclusions.

II - Purpura aigu thrombocytopénique

Si une plaquettopénie importante se traduit parfois par des hémorragies isolées (en particulier génitales), bien plus souvent, elle se manifeste cliniquement par un purpura.

Quelques cas de purpura aigu thrombocytopénique ont été signalés au cours des traitements par les sulfamides hypoglycémiants. Nous en avons noté 13 cas dans la littérature, dont 8 observations sont résumées dans le tableau suivant. Ces accidents sont toujours bénins et guérissent rapidement après l'arrêt du traitement sulfamidé.

D'apparition brutale, ils se traduisent par une éruption cutanée purpurique souvent minime, faite de pétéchies, avec parfois des placards échyмотiques. L'atteinte des muqueuses est plus rare : une malade eut un purpura buccal, une autre une gingivite nécrotique et hémorragique (cas n° 2 et 8). Chez trois malades, il existait une tendance hémorragique avec épistaxis (cas n° 1) ou hémorragie digestive minime (cas n° 2 et 4), associée deux fois à une anémie assez sévère.

Dans presque tous les cas, le purpura est isolé, sans fièvre, sauf dans l'observation de BOUSSER et Coll., où la malade eut une fébricule passagère à 38°5.

L'évolution est spontanément régressive en quelques jours, lorsque le sulfamide est interrompu.

Dans un cas seulement (cas n° 8), le tableau clinique fut inquiétant, avec hyperthermie, éruption hémorragique et bulleuse étendue, petites hémoptysies et signes d'atteinte rénale. La malade guérit assez rapidement sous l'influence de la corticothérapie. Selon les auteurs, ces symptômes peuvent être interprétés comme une réaction de type allergique, chez une malade qui avait été traitée à plusieurs reprises par les sulfamides.

Dans tous les cas, le nombre des plaquettes est nettement diminué, et dans 6 observations, on ne compte guère plus de 40.000 à 70.000 plaquettes par mm³. Parallèlement, le temps de saignement et le signe du lacet sont positifs, mais ces épreuves peuvent être normales. Les autres éléments figurés du sang, sont généralement respectés; cependant, dans deux cas, il existait une anémie marquée (cas 1 et 2). Une hyperleucocytose et une éosinophilie modérée sont possibles, ces modifications étant plus fréquentes à la guérison. Dans un cas seulement, plaquettopénie et leuco-neutropénie progressive sont associées, se réparant rapidement après arrêt du BZ.55.

L'aspect de la moëlle osseuse est variable. Souvent la moëlle est normale et même riche, avec nombreux mégacaryocytes. Mais parfois, le frottis ne montre que peu de cellules, les mégacaryocytes étant diminués ou au contraire très nombreux, à cytoplasme fortement basophile et noyau polylobé. Une éosinophilie est possible.

Tous les sulfamides hypoglycémiants peuvent être responsables d'un purpura aigu thrombocytopénique. Sur 13 cas publiés, 3 sont dus au 2.254 ou 2.259 RP, 6 cas au BZ.55 et 1 au chlorpropamide.

Le délai d'apparition des accidents et la dose totale administrée sont très variables, passant de 10g en 4 jours à 66g en 2 mois.

L'apparition du purpura a été précédée dans 2 cas (cas 1 et 7) d'une ou plusieurs cures de sulfamide antidiabétique, et chez 2 malades (cas 6 et 7) par des manifestations cutanées d'intolérance. Chez l'une de ces malades (cas 7), il est curieux de constater que le même délai d'un mois a été nécessaire pour

Auteurs	Cas n°	Sexe Age	Sulfamide	Durée du Traitement Doses	Signes cliniques
AZERAD (E.) 1957	1	H 66 ans	2.254 RP 2.259 RP	2 cures Arrêt : 10 mois 19 g en 5 jours	Au cinquième jour de la cure de 2.259 RP : <u>Eruption purpurique étendue +</u> <u>Epistaxis</u> Arrêt du traitement
BOUSSER (J.) CHRISTOL (D.) BOUILLIER (J.M.) 1957	2	F 75 ans	BZ.55	10 g en 4 jours	Le lendemain de l'arrêt du traitement : Amaurose subite, puis : <u>Purpura pétéchiol généralisé +</u> <u>Ecchymoses + melaena + gingivite</u> <u>ulcéro-nécrotique.</u> Fébricule à 38°
DUNCAN (L.P.J.) BAIRD (J.D.) DUNLOP (D.M.) 1956	3		BZ.55	Doses usuelles pendant 10 jours	<u>Purpura</u>
GRACE (W.J.) 1959	4	H 47 ans	K.386	1,50 g pendant 8 jours	Au septième jour du traitement : Purpura des membres inférieurs Le huitième jour : <u>Purpura pétéchiol généralisé +</u> <u>Malaema occulta</u> Arrêt du sulfamide.
INTROZZI (P.) 1958	5		BZ.55	Doses usuelles pendant quelques jours	<u>Purpura</u>

Signes hématologiques	Traitements associés	Evolution	Observations
<u>Plaquettopénie + anémie + Hyperleucocytose</u> G.R. : 1.900.000 - G.B. : 13.000 Plaq. : <u>65.000</u> P.S. : médullogramme normal T.S. : 2 minutes - T.C. : 12 min. Signe du lacet : négatif	Transfusions Coagulants	Guérison en 15 jours environ	Absence d'une autre chimiothérapie pouvant déclencher un purpura Recherche d'anticorps antiplaquettaires : négative
<u>Plaquettopénie + anémie</u> G.R. : 1.790.000 - G.B. : 7.400 Plaq. : <u>69.000</u> Poly-neutro : 83% - Lympho : 13% Mono : 3% P.S. : moëlle osseuse riche Présence de mégacaryocytes.		Guérison complète en une dizaine de jours, après pótynucléose transitoire à 10.800 G.B.	Absence d'autre chimiothérapie Recherche d'anticorps antiplaquettaires : négative. Taux de BZ.55 dans le sang : 2,2 mg%
<u>Plaquettopénie</u> Plaq. : <u>60.000</u> Signe du lacet positif (?)		Guérison 10 jours après l'arrêt du traitement.	
<u>Plaquettopénie</u> G.R. et G.B. normaux P.S. : présence de mégacaryocytes	Corticoïdes	Guérison en 10 jours, après hyperleucocytose transitoire à 13.200 G.B.	Avant traitement : Hb. : 17,4g% - G.B. : 14.850 Plaq. : présence
<u>Plaquettopénie</u> Plaq. : <u>40.000</u> P.S. : augmentation du nombre des mégacaryocytes			

Auteurs	Cas n°	Sexe Age	Sulfamide	Durée du traitement Doses	Signes cliniques
PHEMISTER (M.B.) 1957	6	F 68 ans	BZ.55 D.860	24g en 21 jours Arrêt 2 mois 1,50g par jour pendant 1 mois	La deuxième semaine du traitement : <u>Urticaire</u> La semaine suivante, nouvelle éruption cutanée limitée. Le 21ème jour du traitement : <u>Purpura</u> Arrêt du BZ.55
	7	F 71 ans	BZ.55 D.860	66g en 2 mois Arrêt 1 mois 1 mois	Après 1 mois de BZ.55 : <u>Eruption cutanée</u> Arrêt du BZ.55 pendant 2 mois 1 mois après la reprise du BZ.55 <u>Léger purpura pétéchial</u> Arrêt du sulfamide <u>Purpura pétéchial + ecchymoses</u>
RONDANINI (G.B.) 1958	8	F 57 ans	BZ.55	24g en 21 jours	A la troisième semaine du traite- ment : Stomatite + Purpura lingual + Prurit localisé Arrêt du BZ.55; 24 heures plus tard : Stomatite hémorragique + Eruption purpurique pétéchiale et ecchymotique, puis bulleuse + Prurit intense + conjonctive bulleuse Quelques crachats hémoptoïques Signes d'atteinte rénale

Signes hématologiques	Traitements associés	Evolution	Observations
<u>Plaquettopénie</u> G.R. : 4.000.000 - G.B. : 7.200 - Plaq. : 60.000 Signe du lacet : très positif T.S. : 12 minutes - T.C. : 9 min. P.S. : moëlle pauvre d'apparence normale - nombreux mégacaryocytes très basophiles, à noyau polylobé. Avant D.860 : Plaq. : 270.000 Signe du lacet : négatif 6 heures après ingestion de D.860 : Plaq. : 190.000 Signe du lacet : négatif.		Guérison rapide, avec retour à la normale du taux des plaquettes et du T.C. dès le lendemain de l'arrêt du sulfamide. Plaquettopénie persistante pendant trois semaines, le D.860 étant poursuivi (?)	Administration d'une dose test de 1,50g de BZ.55, pendant 2 jours. Le deuxième jour : chute marquée du taux des plaquettes + urticaire localisée.
<u>Plaquettopénie + leucopénie</u> Plaq. : 180.000 - G.B. : 2.600 P.S. : nombreux myélocytes se colorant mal; éosinophilie; mégacaryocytes diminués. <u>Plaquettopénie</u> Plaq. : 115.000 T.S. et T.C. normaux		Guérison rapide	Taux de BZ.55 dans le sang : 14,2 mg%
<u>Plaquettopénie + lymphocytose</u> + <u>éosinophilie modérée</u> Plaq. : 70.000	Transfusions Corticoïdes	Guérison en 3 mois	10 ans plus tôt : réaction urticarienne médicamenteuse (glycérophosphate intraveineux). Plusieurs traitements sulfamidés antérieurs, pour amygdalite.

qu'apparaissent d'abord une éruption cutanée, puis un purpura dû, la première fois, au BZ.55, la seconde fois au D. 860. Ces deux observations rapportées par **PHEMINSTER** prouvent que l'administration de D.860 à un malade déjà sensibilisé au BZ.55 n'est pas complètement dépourvue de risques, rappelant le problème posé à propos de notre observation I.

Ainsi, les accidents de purpura aigü thrombocytopénique après sulfamides hypoglycémiants sont très voisins de ceux observés avec les autres sulfamides. Ces accidents sont souvent précoces, d'apparition brutale, rapidement régressifs après arrêt du médicament, parfois précédés de réactions de type allergique; tous ces caractères sont en faveur d'un mécanisme d'intolérance.

Actuellement, par analogie avec certains autres purpuras médicamenteux (au sédormid ou à la quinine, par exemple), beaucoup d'auteurs tendent à interpréter le purpura dû aux sulfamides comme un accident immuno-hématologique, avec production d'anticorps anti-plaquettaires actifs en présence de sulfamides. Ainsi, **PHEMINSTER** suppose que les anomalies plaquettaires observées au cours de la sulfamidothérapie antidiabétique sont dues à un conflit antiène-anticorps, qui se produirait à un faible degré chez tous les malades traités. Seuls, certains sujets seraient capables de produire suffisamment d'anticorps pour qu'une plaquettopénie importante apparaisse, par destruction ou agglutination... Le même mécanisme permettrait d'expliquer certaines lésions des capillaires, ceux-ci étant très proches des plaquettes au point de vue antigénique.

Mais la preuve du conflit antiène-anticorps n'a pas encore été apportée, et, jusqu'à présent, les recherches d'agglutinines antiplaquettaires ont toujours été négatives.

Un ou deux cas d'éruption cutanée purpurique ont été signalés dans la littérature, sans qu'il soit fait allusion au nombre des plaquettes. Ces éruptions correspondent sans doute à une réaction purement dermatologique, sans plaquettopénie ni trouble de la crase sanguine.

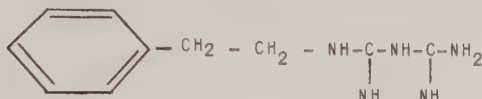
Nous avons eu l'occasion d'observer, au Centre Hospitalier de Saint-Denis, un cas de purpura pétéchiial discret avec léger prurit, chez un malade de 59 ans, dont le diabète de découverte récente était traité depuis 4 mois par le D.860, à la dose quotidienne de 3g. La numération globulaire était normale, (G.R. : 4.160.000; G.B. : 4.400; plaquettes : 220.000; poly-neutro. : 72%; Lympho. : 24%; mono. : 6%), le signe du lacet négatif, le temps de saignement et le temps de coagulation normaux. L'éruption disparut rapidement après l'arrêt du D.860, qui fut remplacé sans incident par un autre antidiabétique de synthèse, non sulfamide (LA. 6.023).

LES BIGUANIDINES

D'autres antidiabétiques de synthèse, différents des sulfamides hypoglycémiantes par leur structure chimique et leur mode d'action, ont fait leur apparition récemment : ce sont les biguanidines.

Les propriétés hypoglycémiantes des dérivés de la guanidine sont connues depuis près de trente ans. Mais la plupart de ces produits étaient inutilisables en thérapeutique en raison de leur toxicité. Depuis un an environ, deux nouveaux produits de cette série sont à la disposition des médecins :

- la phenyl-ethyl-biguanidine (DBI)



- la diméthyl-biguanidine (LA. 6.023; glucophage)



qui est le seul utilisé en France.

En dehors des troubles digestifs qui sont plus fréquents avec le DBI que le LA.6023, ces médicaments paraissent bien supportés. Jusqu'à présent, aucun trouble sanguin n'a été signalé. Nous avons constaté chez plusieurs malades une hyperleucocytose transitoire, dans les premières semaines du traitement par le LA.6023.

Une plus grande expérience de ces produits est indispensable pour que l'on puisse en apprécier aussi bien les avantages que les risques éventuels. Néanmoins, il semble dès à présent que l'on puisse avoir recours sans risque particulier à ces médicaments chez les diabétiques qui tolèrent mal les sulfamides hypoglycémiantes, spécialement au point de vue sanguin, sans priver pour autant ces malades d'un traitement simple et efficace.

CONCLUSIONS

Nous avons eu l'occasion d'observer deux cas d'accident hématologique sévères rapidement mortels, apparus après l'administration de sulfamides hypoglycémiants. Ce sont :

- l'un, une agranulocytose, faisant suite à un an de traitement discontinu par le D.860, puis le BZ.55;
- l'autre, une anémo-meucopénie, avec prolifération érythroblastique intense dans la moëlle osseuse, survenue après un an de traitement discontinu par le D.860.

A ce propos, nous avons étudié la bibliographie française et étrangère des quatre dernières années; nous en avons tiré deux ordres de constatations :

A - Sur le plan clinique et hématologique

Les sulfamides hypoglycémiants ont une action dépressive non négligeable sur les éléments figurés du sang, portant électivement sur les leucocytes et à un moindre degré sur les plaquettes.

Dans la majorité des cas, la réduction globulaire reste minime, cliniquement latente, et sans gravité.

Les accidents plus sérieux sont rares, soit purpura thrombocytopénique, toujours bénin, soit surtout agranulocytose et pancytopénie, mortelles dans près de la moitié des cas. Ces accidents sont surtout le fait des produits dont la formule chimique comporte une fonction amine en position para sur le noyau benzénique.

Parmi ces accidents, certains sont d'allure franchement toxique; d'autres, et ce sont les plus nombreux, ont une allure nettement réactionnelle. Toutefois, les diverses épreuves utilisées pour mettre en évidence une allergie médicamenteuse se sont en règle montrées négatives. D'autre part, l'existence d'un conflit antigène-anticorps n'a encore jamais pu être prouvée.

B - Sur le plan prophylactique

Il faut insister sur la nécessité de certaines précautions, et d'une surveillance médicale étroite des diabétiques traités par les sulfamides hypoglycémiants.

Le danger des fortes doses, supérieures à deux grammes par jour, est indiscutable, de même que les petites cures fréquemment suspendues et reprises.

Un contrôle hématologique, comprenant la numération des plaquettes, est indispensable avant le début du traitement.

Les sujets ayant au départ un taux globulaire ou plaquettaire anormalement bas, doivent faire l'objet d'une surveillance hématologique particulière, de même que les sujets ayant fait une manifestation d'intolérance dans les premiers jours du traitement.

La fréquence des examens de contrôle est difficile à déterminer. Ceux-ci doivent certainement être plus fréquents au cours des six premières semaines du traitement, période qui correspond au maximum de fréquence des agranulocytoses, et espacés ensuite, tout en sachant qu'un accident hématologique grave peut être plus tardif.

Enfin, l'apparition d'une modification notable de la formule sanguine avec ou sans manifestation clinique, impose la suppression immédiate et définitive du médicament en cause. Lorsque le traitement est repris ultérieurement avec un autre sulfamide hypoglycémiant, il faut savoir être très prudent, car les mêmes troubles pourraient peut-être se reproduire dans un délai plus ou moins bref. Il faut certainement, surtout dans les cas sérieux, remplacer les sulfonylurées par un autre antidiabétique non sulfamidé, comme une biguanidine.

Ces quelques précautions devraient permettre d'éviter au maximum les accidents hématologiques sérieux et d'assurer toutes les chances de succès au traitement par les antidiabétiques de synthèse, qui demeurent malgré tout une acquisition thérapeutique de premier ordre.

VU,

Le doyen :

L. BINET.

VU,

Le Président :

Professeur J. BERNARD.

VU et permis d'imprimer,

Le Recteur de l'Académie de PARIS :

J. SARRAILH.

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - ACHELIS (J.D.) - New experimental and clinical results with BZ.55 (Carbutamide) in Germany.
DIABETES, 6 - I - 1957, 40/41
- 2 - AARSETH (C.H.) et WILLUMSEN (H.) - Pancytopeni og agranulocytose efter Carbutamid ved diabetes.
NORDISK MED., 17 - 4 - 1958, 564/565
- 3 - ALBAHARY (C.) - Maladies médicamenteuses d'ordre thérapeutique et accidentel.
MASSON, éd. Paris, 1953.
- 4 - AZERAD (E.) - Accidents de la thérapeutique du diabète sucré humain.
LA CLINIQUE, 517, Nov. 1957, 747/759.
- 5 - BERTRAM (F.) - Expérience recueillie sur 1.000 diabétiques traités par les sulfonylurées.
GAZ. MED. FRANCE, 64 - 6 - 25 Mars 1957, 512/524
- 6 - BERTRAM (F.), BENFELDT (E.) et OTTO (H.) - Derzeitiger stand der oralen diabetesbehandlung.
SCHWIEZ. MED: WSCHR. 87 - 2 - 12 Jan. 1957, 25/30
- 7 - BOULET (P.), MIROUZE (J.) et FRUTEAU DE LACLOS (C.) - Utilisation des sulfamides hypoglycémiants dans le diabète sucré humain.
LA CLINIQUE, 517, Nov. 1957, 717/731.
- 8 - BOULIN (R.) - Essai de traitement du diabète sucré par le BZ.55.
PRESSE MED. 64 - 25 - 1956, 643
- 9 - BOULIN (R.) - Résultats thérapeutiques obtenus avec le BZ.55 dans le traitement du diabète sucré humain.
ANN. ENDOCR. 1957, 18 - 2 - 280/283.
- 10 - BOULIN (R.) - Le traitement du diabète sucré par les sulfamides hypoglycémiants.
GAZ. MED. FRANCE, 64 - 6 - 1957, 545/553.
- 11 - BOULIN (R.), GUENIOT (M.), LAPRESLE (.) - Etude des modifications hématologiques entraînées par l'emploi du BZ.55.
LE DIABETE, 6 - Nov. Déc. 1957.
- 12 - BOULIN (R.) et GUENIOT (M.) - Modifications sanguines entraînées par l'emploi du BZ.55 dans le traitement du diabète sucré.
L'HOPITAL, Mai 1958, 679 bis, 127.
- 13 - BOUSSER (J.), CHRISTOL (D.) et BOUILLER (J.M.) - Purpura thrombocytopénique chez une diabétique traitée par le sulfamide hypoglycémiant BZ.55.
BULL. MEM. SOC. MED. HOP. PARIS, 1957, 27-28, 943/958.

- 14 - BOUTET DE NONVEL VERRON (R.) - Contribution à l'étude de l'action des sulfamides sur les leucocytes.
Thèse, Paris, 1941 - Imp.
- 15 - BROD (R.C.) - Blood discrasia with Tolbutamide therapy
J.A.M.A. - 171 - 3 - 1959, 296/297.
- 16 - BROGLIE (M.) - Expérimentation pratique de la thérapeutique antidiabétique orale par le BZ.55 (Nadisan).
ANN. ENDOCRIN. 18 - 2 - 1957, 284/288.
- 17 - BRULL (L.) et BRAKIER (T.) - Sur le jugement prématuré de la valeur des sulfamides hypoglycémiants.
ANN. ENDOCRIN. 18 - 2 - 1957, 289/294.
- 18 - CAMERINI-DAVALOS (R.), MOINAT (P.), ROOT (H.F.) - Les sulfamides hypoglycémiants.
REV. MED. SUISSE ROMANDE, 1957 - 77 - 3 - 144/162.
- 19 - CAMERINI-DAVALOS (R.), ROOT (H.F.), MARBLE (A.) - Clinical experience with Carbutamid (BZ.55)
DIABETES. 6 - 1 - 1957, 74/77.
- 20 - DEROT (M.) - La place des sulfamides hypoglycémiants dans le traitement des diabètes sucrés
LA CLINIQUE, 517, Nov. 1957, 733/746.
- 21 - DEUIL (R.) - Le traitement du diabète par les hypoglycémiants de synthèse.
REV. PRATICIEN, 9 - 28 - 1959, 2.985/2.992.
- 22 - DOWNIE (E.D.), BORNSTEIN (J.), HUDSON (B.), TAYLOR (K.) - The use of the sulfonylurea derivatives in the management of diabetes mellitus : a preliminary report.
MED. JOURN. AUSTRALIA, I - 26 - 1956, 1.072/1.078.
- 23 - DUCHATEL (J.) - Considérations sur les accidents de la sulfamidothérapie.
Thèse Paris, 1940 - 444, Imp.
- 24 - DUNCAN (J.L.P.), BAIRD (J.D.), DUNLOP (D.M.) - A clinical trial of BZ.55.
BRITISH MED. JOURN. 1956, 2 - 4.990, 433/439.
- 25 - DUNCAN (J.L.P.), LEE (J.K.), YOUNG (D.M.) - Clinical experience with sulfonylurea compounds.
ANN. NEW YORK ACAD. SCIEN. 71 - 1 - 10 Juil. 1957, 233/238.
- 26 - EDITORIAL - Diabètes 6 - 2 - 1957. 191
- 27 - EDITORIAL - The clinical use of Tolbutamide; a statement of the American Diabetes Association.
DIABETES - 6 - 3 - 1957.
- 28 - EDLEN (A.), HERMANSSON (I.), STRANDQUIST (S.) - Oral diabetesbehandling.
NORDISK MED. 58 - 44 - 3 Oct. 1957, 1.659/1.662.
- 29 - FIELD (J.B.), FEDERMAN (D.D.) - Sudden death in a diabetic subject during treatment with BZ.55.
DIABETES 6 - 1 - 1957. 67/70.

- 30 - FULMER (H.S.), DUBE (A.H.), LLOYD (C.W.) - Clinical experience with Orinase.
METABOLISM 5 - 6 - 2, 1956, 940/946.
- 31 - GRACE (W.J.) - Thrombocytopenia in a patient taking Chlorpropamide.
NEW ENGLAND JOURN. MED. 260 - 14 - 1959, 711/712.
- 32 - GRASSIN-VIELLE (M.J.) - Accidents de la sulfamidothérapie antidiabétique.
Thèse Marseille - 1958.
- 33 - GREEN (T.W.), EARLY (J.) - Thrombocytopenic purpura resulting from Sulfisoxazole (gantrisine)
J.A.M.A. 101 - 16 - 1956, 1.563/1.564.
- 34 - HAGERMAN (G.), FRANZBLAU (S.) - Gantrisine induced granulocytopenia.
J.A.M.A. 17 - 1951, 1657.
- 35 - HEINEMAN (A.), COHN (C.), WEINSTEIN (W.), LEVINE (R.) - Clinical experience with Carbutamide and Tolbutamide.
METABOLISM, 5 - 6 - Nov. 1956, 972/977.
- 36 - HUNT (J.A.), OAKLEY (W.), LAWRENCE (R.D.) - Clinical trial of the new oral hypoglycemic agent BZ.55.
BRITISH MED. JOURN. 2 - 4.490, 1956, 445/448.
- 37 - INTROZZI (P.) - Valutazione clinica della terapia con Carbutamide (BZ.55) et Tolbutamide (D.860).
MINERVA MED. 31 - 18 Avr. 1958, 1447/1452.
- 38 - IZZO (J.L.), RONCONI (A.) - Metabolic effects of Carbutamide in diabetes and interrelation with glucagon. A preliminary report.
DIABETES - 5 - 1 - 1957, 45/53.
- 39 - JACKSON (W.P.U.), HERMAN (J.B.) - Agranulocytosis caused by BZ.55.
BRITISH MED. JOURN. 8 Sept. 1956, 4.992, 607.
- 40 - JOST (F.) - Blood discrasia associated with Tolbutamide therapy
J.A.M.A. - 169 - 13 - 1959, 1.468/1.469.
- 41 - KERWICK (A.) - Dangerous reactions to sulphonamides and antibiotics.
BRITISH MED. JOURN. 7 Avr. 1956, 4.970, 796/798.
- 42 - KIRTLEY (W.R.) - Occurrence of sensitivity and side reactions following Carbutamide.
DIABETES 5 - I - 1957, 72/77; discussion 85/90.
- 43 - KIRTLEY (W.R.), RIDOLFO (A.S.), ROOT (M.A.), ANDERSON (R.G.) - Clinical and Pharmacological effects of substance BZ.55 in diabetes.
DIABETES 5 - 5 - 1956 - 351/357.
- 44 - KLOTZ (H.P.) - AVRIL (J.), CHIMENES (H.) - Notre expérience personnelle des sulfamides hypoglycémisants chez 81 diabétiques.
SEM. HOP. PARIS 7 - 70 - 1957, 4.126/4.132.
- 45 - KUTSCHER (A.H.), LANE (S.L.), SEGALL (R.) - The clinical toxicity of Antibiotics and Sulfonamides.
JOURNAL OF ALLERGY 1954 - 25 - 135
- 46 - LEHR (D.) - Clinical toxicity of sulfonamides.
ANN. NEW YORK AC. SCIEN., 69 - 3 - 1957, 417/447

- 47 - MAIER (E.) - Todesfall unter peroraler Diabetesbehandlung mit Oranil (N_1 - sulfanilyl - N_2 - n - butylcarbamid)
ZEITSCH. GESAMT. INN MEDIZ. (Leipzig) 12 - 15 Jun 1957, 567/570.
- 48 - MARBLE (A.) CAMERINI-DAVALOS (R.) - Clinical experience with sulfonyl-urea compounds in Diabetes
ANN. NEW YORK AC. SCIEN. 71 - I - 10 Jul. 1957, 239/248.
- 49 - MESNARD (P.) - La chimiothérapie antidiabétique. Chimie et pharmacologie des sulfamides hypoglycémiants.
JOUR. MED. BORDEAUX - 11 - Nov. 1957, 1.320/1.332
- 50 - MOHNIKE (G.), ULRICH (H.), JUTZIE (E.) - Kriterien der Einstellbarkeit von Diabetiker auf N (- 4 - methyl - benzol - sulfonyl) - N' - butyl - hanstoff (D.860)
DEUTSCHE MED. WSCHR. 6 Sept. 1957 - 36 - 1.514/1.515.
- 51 - MOREAU (R.), DEUIL (R.), SARRAZIN (A.) - Le traitement du diabète par le D.860.
GAZ. MED. FRANCE - 64 - 6 - 6 Sept. 1957, 527/542.
- 52 - NEUDECK (W.) - Agranulocytose mit tödlichem Ausgang bei Diabetes behandlung mit Oranil
DEUTSCHE GESUNDHEITS. (Berlin) 12 - 43 - 24 Oct. 1957 - 1.326/1.328.
- 53 - PAGE (O.), HARE (R.L.), STEPHENS (J.W.), HOLCOMB (B.) - Toxicity of BZ.55. Report of fatal case of bone marrow depression and anuria.
NEW ENGLAND JOURNAL MED. 256 - 2 - 10 Janv. 1957, 74/76
- 54 - PARRA (A.) - Considérations sur les complications hématologiques de la sulfamidothérapie.
Thèse Paris, 1942, Imp.
- 55 - PASCUAL (O.) - Tratamiento de 10 diabeticos por via oral con BZ.55.
REV. ESPANA ENF. APAR. DIG. Y NUTR. 15 - 1956 - 478.
- 56 - PHEMISTER (M.B.) - Thrombocytopenia and leucopenia following Carbutamide.
BRITISH MED. JOURN. 26 Janv. 1957 - 5.012, 199/204
- 57 - POULSEN (H.), BONDØ (J.) - Cas de mort en rapport avec un traitement par le BZ.55.
DANISH MED. BULL. 5 - 7 - Oct. 1958, 248.
- 58 - PRINZ (R.), GUTSCHER (A.) - Agranulozytose unter Oranil-behandlung.
ZEITSCH. GESAMT. INN MEDIZ. (Leipzig) 12 - 19 - 1 Oct. 1957, 905/907.
- 59 - RONDANINI (G.B.) - Porpora emorragica bollosa da Carbutamide.
MINERVA MED. 31 - 18 Avr. 1958. 1.480/1.481
- 60 - RIDOLFO (A.S.), KIRTLEY (W.R.) - Clinical experience with Carbutamide, an orally given hypoglycemic agent.
J.A.M.A. - 160 - 5 - 14 Avr. 1956. 1.285/1.288
- 61 - SAUZIER (M.) - Un cas d'agranulocytose après sulfamides.
Thèse Paris, 1942, Imp.
- 62 - SEGUIN (M.) - Formes cliniques des hémopathies déterminées par les sulfamides.
Thèse Paris, 1946, 192, Dact.
- 63 - SERGIO (I.) - Considerazione su di un caso di agranulocytosi da butylsulfanilcarbamide.
RASSEGNA GUIL. MEDEC. (Trieste). 13 - 11/12 - 1957. 202/205.
- 64 - SIBILLE (P.), DEMOULIN (A.), TENZER (C.H.) - Agranulocytose par sulfamide hypoglycémiant (BZ.55).
ANN. ENDOCRIN. 18 - 2 - 1957, 325/333.
- 65 - STICH (W.), MARX (R.), EHRART (H.) - Untersuchungen über die Wirkung von D.860 auf blut und Knochenmark.
DEUTSCHE MED. WSCHR. 81 - 1956. 844/846.

- 66 - STICH (W.), MARX (R.), EHRART (H.)
DEUTSCHE MED: WSCHR. 36 - 6 Sept. 1957, 1.533/1.537.
- 67 - STOETTER (G.) - Experience d'une année et demi de traitement du diabète par voie orale par le D.860.
ANN. ENDOORIN. 18 - 2 - 1957, 295/308.
- 68 - STOETTER (G.), SEIDLER (I.), DORFMULLER (I.), FURTHMULLER (M.), ENDRES (W.) - Report on experiences in one and half years of oral treatment of diabetes with Tolbutamide.
ANN. NEW YORK ACAD. SCIENC. 71 - I - 10 Juil. 1957, 280/290.
- 69 - SUGAR (S.J.) - Use of the sulfonylureas in Diabetes Melitus
ANN. NEW YORK ACAD. SCIENC. 71 - I - 10 Juil. 1957, 256/263.
- 70 - TALPERS (S.J.), SPLITTER (T.S.), FRICKSEY (R.), BROWN (F.), KINSELL (L.W.) -
DIABETES - 6 - I - 1957, 64.
- 71 - TAPIE (J.), FERRET (P.) - Résultats obtenus par les sulfamides hypoglycémiants dans le traitement du diabète sucré (d'après 63 observations).
SEM. HOP. PARIS - Thérapeutique - 34 - 2 - 1958, 200/208.
- 72 - TONIELLI (J.), LUCINI (R.), CAPANNA (R.) - Contributo allo studio dell' agranulocitosi immunologico; su due casi di agranulocitosi anafilattica medicamentosa da prodotto antidiabetico.
GIORNALE CLIN. MED. (Parma) - 38 - 6 - I - Juin 1957, 917/924.
- 73 - TULLOCH (J.A.) - A multiplicity of reactions to Carbutamide (BZ.55) therapy; report of a case.
DIABETES, 7 - 4 - 1958, 316/319.
- 74 - UHRY (P.) - Résultats statistiques sur le traitement du diabète sucré par les hypoglycémiants de synthèse.
LE DIABETE - 3 Mai, Juin 1957.
- 75 - VARELA-FUENTES (B.), CANZANI (R.), MILSTEIN (I.) - Agranulocytose aiguë avec insuffisance rénale aiguë létale, pendant une dermatose par la drogue le BZ.55.
ARCH. MAL. APP. DIGESTIF, 46 - 4 - Avr. 1957
- 76 - WALDMANN (K.) - Agranulozytose nach BZ.55.
MEDIZ. KLIN. 41 - 11 Oct. 1957, 1.794/1.796.
- 77 - WALKER (G.), LEESE (W.L.C.), NABORRO (J.D.N.) - Hypoglycemic sulfonamides in treatment of Diabetes.
BRITISH MED. JOURN. 1956 - 4.990, 451/452.
- 78 - WEINDEROTH (H.), BALZEREITH (F.) - Zwei Agranulocytosefälle nach Sulfonamidtherapie des Diabetes.
MEDIZ. KLIN. 36 - 5 Sept. 1958, 1.560/1.561.
- 79 - WILBERGER (H.L.), RICKETTS (H.T.) - Effets of sulfonylurea drugs in hospitalized Diabetic patients.
DIABETES 6 - 1, 1957 - 62 et in *J.A.M.A.* 162 - 2 - 1956.
- 80 - WINTROBE (M.M.), CARTWRITH (G.E.) - Blood disorders caused by drug sensitivity.
ARCH. INT. MED. 98 - 5 - 1956, 559/566.

